214

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1905 — N.° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 9 mars 1905, à 1 heure

Par **PERRIGAULT**

DE

L'HÉRÉDITÉ RÉNALE

Président : M. DEBOVE, *professeur.*

Juges : MM. DIEULAFOY, *professeur.*
ACHARD et RÉNON, *agrégés.*

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
LIBRAIRIE DES FACULTÉS
A. MICHALON
26, Rue Monsieur-le-Prince, 26

1905

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	P. POIRIER
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	Mathias DUVAL.
Opérations et appareils	N...
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. TERRIER. BERGER. RECLUS.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	BUDIN. PINARD.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	DUPRE	LEGUEU	RICHAUD
BALTHAZARD	DUVAL	LEPAGE	RIEFFEL (chef des trav. anat.)
BRANCA	FAURE	MACAIGNE	TEISSIER
BEZANÇON	GOSSET	MAILLARD	THIROLOIX
BRINDEAU	GOUGET	MARION	VAQUEZ
BROCA (André)	GUIART	MAUCLAIRE	WALLICH
CARNOT	JEANSELME	MERY	
CLAUDE	LABBE	MORESTIN	
CUNEO	LANGLOIS	POTOCKI	
DEMELIN	LAUNOIS	PROUST	
DESGREZ	LEGRY	RENON	

Le Secrétaire de la Faculté : M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBOVE

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.
Professeur de Clinique médicale.
Officier de la Légion d'Honneur.

AVANT-PROPOS

Pendant nos années d'études, nous avions été frappés surtout à l'hôpital des Enfants-Malades, de la facilité avec laquelle certains sujets faisaient de l'albuminurie.

Après avoir lu les travaux du Dr Castaigne, notre maître qui nous a préparé avec tant de zèle et de dévouement au concours de l'internat des Hôpitaux de Paris, il nous a paru intéressant de décrire le rôle que pouvait jouer l'hérédité rénale dans ces cas d'albuminurie.

Il est en effet important de bien mettre en relief ce rôle héréditaire, non seulement au point de vue scientifique, mais également au point de vue traitement.

Dans un premier chapitre, nous traiterons donc des faits d'albuminurie constatés chez l'enfant nouveau-né, et chez l'enfant du deuxième âge.

A ce propos, nous prouverons que les ascendants peuvent léguer à leurs descendants une tare rénale que,

avec le Dr Castaigne, nous définissons : *Débilité rénale.*

Dans les chapitres suivants, nous prouverons par des faits cliniques des observations, par des examens anatomo-pathologiques et enfin par des expérimentations, l'existence de cette débilité rénale, due à l'hérédité.

Et enfin dans un dernier chapitre nous expliquerons comment peut se produire cette hérédité rénale, quel en est le mécanisme.

Mais avant de traiter notre sujet, nous voulons témoigner notre gratitude aux maîtres qui, pendant de longues années, nous ont prodigué leurs conseils et leur précieux enseignement. C'est à eux que nous devons la meilleure part de notre science. C'est à leurs cours, à leurs cliniques, que nous avons appris les premiers éléments de ces connaissances, dont nous devons faire dans la vie l'application journalière. C'est donc continuellement aux souvenirs de leur enseignement que nous nous adresserons plus tard.

Tout d'abord un premier devoir s'impose à nous. Nous tenons en premier lieu à adresser notre souvenir et notre reconnaissance à M. le Dr Delacour, ancien Doyen de l'École de médecine de Rennes. Il fut notre premier maître, il fut même pour nous bien plus, il fut presque paternel. C'est avec émotion que nous nous rappelons son souvenir. Non seulement il fut bon pour nous, mais il l'était pour tous nos camarades, il l'était surtout pour les malades. Et quand l'âge inexorable le contraignit à résigner ses fonctions tant à l'hôpital

qu'à l'école, ce fut un regret général, car chacun sentait une perte dans le départ de cet homme honnête et bon. Actuellement, il est mort; nous ne pouvons donc à la fin de nos études, qu'adresser un hommage de reconnaissance à la mémoire de celui dont nous avons été pendant deux ans l'élève, et auquel nous avions voué une affection toute particulière, affection d'ailleurs réciproque ; nous sommes fier et heureux de le dire.

L'année suivante, nous eûmes le bonheur d'être l'interne du Dr Dayot, à l'Hôtel-Dieu de Rennes. C'est sous sa direction que nous avons appris à aimer la chirurgie ; auprès de lui nous n'avons également rencontré qu'amitié et encouragements. Que ce maître distingué reçoive ici l'assurance de toute notre reconnaissance et de tout notre dévouement.

Qu'il nous soit permis également de remercier en particulier M. le Dr Follet de l'intérêt qu'il nous a toujours porté, ainsi que MM. les Drs Bertheux, Blin, Leray, Le Damany.

Enfin à Paris qu'il nous soit permis d'adresser notre souvenir respectueux à MM. le Dr Raymond et Joffroy, auprès desquels nous avons étudié les maladies nerveuses ;

A M. le Dr Brocq dont nous avons eu l'honneur d'être pendant un an l'externe, et dont nous avons su apprécier non seulement la science, mais la sollicitude à notre égard. Auprès de lui nous avons appris à connaître les maladies de peau ;

A M. le Dr Moizard dans le service duquel nous

avons été pendant deux ans, qui nous a appris la pathologie infantile avec tant de dévouement et de science.

Enfin remercions tout particulièrement M. le P^r^ PINARD dans le service duquel nous aurons passé un temps que nous estimons toujours trop court, et dont nous avons eu l'honneur d'être l'élève. C'est guidé par lui que nous avons appris notre accouchement, ainsi que par MM. les D^rs^ FUNCK-BRENTANO, DELESTRE, SAUVAGE, MOUCHOTTE dont nous avons suivi les leçons et qui nous ont enseigné la pratique obstétricale.

Enfin remercions encore MM. les D^rs^ CASTAIGNE et NEAU qui nous ont préparé avec tant de sollicitude au concours de l'externat des Hôpitaux de Paris.

Que M. le P^r^ DEBOVE, Doyen de la Faculté de Médecine de Paris, veuille bien agréer l'hommage de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

On connaît depuis fort longtemps la facilité avec laquelle certains enfants font de l'albumine. Pendant nos études que nous avons faites à l'hôpital des Enfants-Malades, nous avons été bien des fois frappé de ce fait. Et l'un de nos maîtres, M. le Dr Castaigne, qui s'est spécialement occupé des questions rénales, et tout particulièrement du sujet qui fait l'objet de notre thèse, nous a conseillé de traiter ce sujet.

Il n'est pas, en effet, de question plus obscure, malgré le grand nombre de travaux dont elle a été l'objet, que celle des albuminuries dites *fonctionnelles*.

Ce n'est pas seulement sur leur curabilité, leur traitement que l'on discute, mais aussi sur leur subordination à une lésion rénale, affirmée par les uns, niée par les autres; sur leurs causes très diversement interprétées par les auteurs.

En effet, les auteurs depuis plus de vingt-cinq ans se sont beaucoup occupés de cette question.

Ce sont les auteurs anglais qui ont d'abord bien étu-

dié ces faits et le premier, Gull en 1870, signala la présence d'albuminurie intermittente chez des adolescents débiles.

Dukes reprit ses travaux quelques années après et signala le premier l'albuminurie liée à la station debout.

Rookes également en 1878 nota l'influence de la station debout chez des enfants présentant de l'albuminurie intermittente.

D'autres auteurs anglais étudièrent la question et publièrent de nouvelles observations.

Plus tard Pavy, au Congrès de Madrid en 1885, décrit, en même temps que Teissier, au Congrès de Grenoble de la même année, l'albuminurie *cyclique intermittente des adolescents.*

A leur suite, les auteurs eurent tendance à faire rentrer dans la maladie de Pavy toutes les albuminuries intermittentes.

Et les observations d'albuminurie intermittente constatées chez les jeunes sujets devinrent de plus en plus nombreuses. Citons celles de Magnier en 1886, celles de Klemperer en 1887.

Puis Stirling en 1887, revenant aux idées précédemment émises par Rookes et Duckes, attira de nouveau l'attention sur l'influence de la station debout sur l'albuminurie. Et par réaction il fit rentrer dans cette forme toutes les albuminuries intermittentes et proposa le nom bien caractéristique *d'albuminurie de posture.*

Puis vient en 1888 le *Traité de l'albuminurie* de Lecorché et Talamon. Ceux-ci reprenant toutes les observa-

tions précédentes admettent bien l'existence d'une albuminurie intermittente, l'influence de la fatigue, de la station debout sur cette albuminurie, son caractère cyclique, mais soutiennent que l'« albuminurie intermittente, quelque cause qu'on lui assigne », est l'indice d'une néphrite, peut-être légère, parcellaire, mais qui comporte toujours un pronostic réservé.

M. Merklen en 1888 émit sa théorie pathogénique, que nous verrons plus tard.

Citons également les travaux de Bertrand, d'Heubner, de Moritz (1891).

Puis de nouveaux travaux de Lecorché et Talamon en 1892 qui affirment de nouveau que tous les caractères qui ont servi à caractériser les albuminuries intermittentes à quelque groupe qu'elles appartiennent se retrouvent également dans les néphrites. Pour eux ce sont des albuminuries minima, restes de glomérulonéphrites survenues au cours d'infections antérieures méconnues.

En 1896 M. Marie discute la pathogénie et le mécanisme des albuminuries cycliques de Pavy et des albuminuries de posture de Stirling. Pour lui ce sont des albuminuries fonctionnelles liées à un trouble du grand sympathique.

C'est alors qu'au Congrès de Nancy en 1896 eut lieu une longue discussion *sur le pronostic des albuminuries*.

Et M. Teissier de Lyon qui poursuivait toujours ses études sur les albuminuries intermittentes fit paraître en 1898 son livre sur *les albuminuries curables*.

Dès lors de nombreuses discussions eurent lieu pour savoir s'il existe réellement une albuminurie intermittente fonctionnellement essentielle, ou si dans tous les cas il y a une lésion des reins.

Les uns tels que MM. Achard, Lœper à la suite de la discussion à la Société médicale des Hôpitaux en 1900 et 1901, admettent qu'il y a toujours une lésion rénale.

D'autres avec MM. Merklen, Bourq, Mey, Le Noir admettent l'existence d'une albuminurie purement fonctionnelle.

La discussion a été vive et on n'est pas encore d'accord malgré les nombreux travaux de Paul Londe, Aubertin, Linossier, Lemoine, Gilbert, Castaigne, etc...

C'est alors que notre maître M. le Dr Castaigne entreprit une série d'études et d'expériences qui ont eu pour résultat de mettre en évidence et de prouver le rôle joué par l'*hérédité rénale* dans tous ces cas d'albuminurie chez l'enfant que l'on ne peut manifestement rattacher à une maladie infectieuse, à une néphrite.

C'est cette question que sur ses conseils nous avons également entrepris de traiter, et qu'il nous permette de lui adresser ici tout d'abord l'hommage de toute notre reconnaissance non seulement pour l'appui et les conseils qu'il nous a prodigués pour notre thèse, mais aussi pour le dévouement qu'il a mis à nous préparer à l'Internat des Hôpitaux de Paris.

CHAPITRE PREMIER

Étude clinique.

Les lésions rénales d'origine héréditaire peuvent se manifester en clinique soit au début même de l'existence, soit rester latentes jusqu'à l'adolescence, et se révéler à ce moment par une véritable néphrite ou par une simple poussée d'albuminurie, affectant selon les cas des formes variables.

Cette différence dans le moment d'apparition des symptômes entraîne forcément une division essentielle dans l'étude clinique, et nous envisagerons successivement les manifestations rénales survenant chez le nourrisson et celles qui ne se manifestent qu'au moment de l'adolescence.

§ 1. — Albuminurie des nouveau-nés.

La question de l'albuminurie des nouveau-nés est une de celles qui ont été le moins étudiées, et sur laquelle les auteurs sont le moins d'accord.

Cependant depuis longtemps les auteurs, surtout les accoucheurs, se sont occupés de cette question importante à tout point de vue, mais surtout au point de vue pratique.

Il est un fait certain, c'est que l'on trouve assez fréquemment de l'albumine dans les urines des nouveau-nés.

Toute la question consiste à savoir si cette albumine est physiologique, transitoire, donc sans aucune importance au point de vue pronostic ; ou si elle répond à des lésions du rein dont il faut chercher la cause et instituer le traitement.

Depuis Demanet tous les accoucheurs ont constaté l'existence d'albumine chez les nouveau-nés.

Les uns ont insisté sur sa coïncidence avec l'éclampsie de la mère ; Lever en Angleterre, Dubois en France signalèrent les premiers ces faits.

Cohen présenta en 1853 à la Société médicale des hôpitaux de Paris, l'observation et les pièces anatomiques d'un enfant nouveau-né issu d'une mère éclamptique et qui présentait les mêmes lésions rénales que sa mère.

D'autres observateurs ont également noté cette coïncidence. A la même époque Trousseau croyait encore que, si l'enfant survit, il peut présenter des convulsions semblables à celles de la mère.

Cette dernière opinion fut confirmée par des observations de Simpson, et Barher (*Thèse* de Dumas, 1880).

Mais en même temps que l'on publiait ces observations d'albumine chez des enfants issus de mère éclamp-

tiques, d'autres auteurs signalaient également la présence d'albumine chez des enfants issus de femmes saines.

En Allemagne Wirchow et Dohru considéraient ces faits comme presque généraux à tous les nourrissons. Chez près de la moitié des nouveau-nés ils constatèrent de l'albumine.

En 1875 Martin confirma cette opinion, mais moins fréquemment que Wirchow.

Le Dr Hugo Ribert en 1884 étudie de nouveau cette question. Il est encore plus affirmatif que les précédents sur la constance de l'albumine dans les urines des nouveau-nés. D'après lui cette albumine est presque physiologique.

Il existe entre autres des observations de Hoffmeier ayant porté sur vingt-deux enfants qui tous présentaient de l'albumine. Mais tous ces enfants étaient mort-nés. Donc l'urine analysée avait séjourné pendant quelque temps dans la vessie de ces enfants après leur mort. Aussi, disons-le tout de suite, il ne s'agissait sans doute dans ces cas que de l'albumine *post-mortem*.

Dès lors la question devenait très intéressante.

D'un côté certains auteurs étudiaient et constataient la présence d'albumine chez des enfants issus de mères éclamptiques.

D'autres la constataient chez des enfants issus de femmes saines.

Bien entendu nous ne parlons pas ici des cas, des observations d'albumine constatée chez des enfants au cours ou à la suite d'une maladie infectieuse. Elle ne diffère en rien de celle que l'on observe chez les adul-

tes au cours de ces mêmes maladies infectieuses.

Le problème clinique qui se posait ; c'était de savoir : si les lésions de la mère pouvaient retentir sur le rein des enfants ; en d'autres termes : si les générateurs pouvaient transmettre à leurs enfants des mauvais reins, comme on leur transmet mauvais d'autres organes, c'est-à-dire des reins dont l'épithélium est fragile et mal défendu contre les causes morbides ; ou si ces cas d'albumine constatés chez des enfants issus de mère éclamptique rentraient dans la catégorie de ceux constatés chez des enfants issus de mère saine et s'ils relevaient de la même étiologie, du même mécanisme. Et dès lors il ne s'agissait plus que d'albumine physiologique, constatable indistinctement chez tous les enfants, quel que fût l'état de santé des générations.

En 1876 parurent les travaux de Parros et Robin sur l'étude de l'urine des nouveau-nés. Ils contrôlent les résultats obtenus en Allemagne et arrivent à des conclusions opposées : « On admet généralement, disent-ils, que l'urine des nouveau-nés contient un peu d'albumine au moins pendant les premiers jours. Nous ne doutons pas que les auteurs qui ont émis cette opinion n'aient eu affaire à des sujets malades ; car jamais, par les procédés les plus sensibles, nous n'avons pu déceler chez les enfants *bien portants* la moindre trace d'albumine. »

Camereu, Ultzmann, Mensi, Jacobi ont étudié depuis cette question et sont arrivés à des résultats plus ou moins contradictoires.

Lorsque parut en 1896 l'important travail de MM. Ar-

nozan et Audebert, ces deux auteurs présentèrent à la Société d'obstétrique et de pédiatrie de Bordeaux les résultats de leurs recherches sur la présence de l'albumine dans les urines des nouveau-nés.

D'après leurs conclusions, il ressort que dans la grande majorité des cas, on n'a pu constater d'albumine chez les enfants issus de mère saine.

Dans les quelques cas, où on peut en constater, cette albumine est transitoire, et disparaît en quelques jours. Elle est *toujours pathologique*, et reconnaît le mécanisme des albuminuries par *troubles vasculaires*, par stase veineuse dans les premiers jours de la vie (Talamon et Lecorché).

Parros et Hutinel ont bien montré l'instabilité de l'équilibre vasculaire chez les nouveau-nés (1).

Ribbert prétend que l'albumine des nouveau-nés n'est qu'une conséquence de l'*état fœtal des glomérules*, qui permet une transsudation constante de l'albumine à travers les glomérules, transsudation, qui s'explique par le développement encore incomplet de la couche épithéliale qui recouvre le bouquet vasculaire. Talamon fait remarquer que, pour que cette théorie fût vraie, il faudrait que l'albumine apparût constamment dès la première urine émise. Or il n'en est pas ainsi. On ne la constate que le deuxième ou le troisième jour dans les cas dits d'albuminurie physiologique. Donc il faut admettre que les glomérules qui fonctionnaient norma-

1. Hutinel. *De la thrombose des veines rénales chez le nouveau-né.*

lement dans les premiers jours ont subi une altération fonctionnelle due à quelque cause. Cette cause ne peut être due (évidemment les cas de maladie infectieuse mis à part) qu'à un trouble circulatoire. La moindre excitation cutanée, la plus petite irritation intestinale a pour effet de faire refluer le sang vers les reins, d'où stase sanguine locale, ralentissement du courant circulatoire avec leurs conséquences habituelles sur l'épithélium glomérulaire qui s'altère d'autant plus facilement qu'il est mal préparé à ses fonctions physiologiques.

Donc dans tous ces cas où on constate de l'albuminurie chez des enfants issus de femme saine, il ne s'agit pas d'albumine physiologique. Elle reconnaît pour causes : *des troubles vasculaires par stase veineuse.*

Mais on est frappé par une objection. Pourquoi n'observe-t-on pas alors cette albumine chez tous les enfants ? Car ces mêmes causes, qui produisent chez les uns ces troubles circulatoires, origine de l'albuminurie, doivent se retrouver chez les autres enfants. Il doit donc exister un autre facteur qui explique ces faits, c'est ce que nous verrons plus tard quand nous parlerons de la débilité rénale.

Cliniquement, ces enfants issus de mère albuminurique sont plus faibles que ceux nés de mère saine. Leur poids est souvent inférieur au poids normal.

Tantôt on ne trouve chez eux que de l'albumine sans autre symptôme clinique.

Tantôt on constate tous les symptômes de la néphrite : l'œdème des paupières, de l'oligurie, la présence de

cylindres et de cellules dans l'urine ; parfois même un peu d'hématurie.

Rarement on constate de l'anasarque.

Très souvent chez ces enfants on constate des troubles nerveux, des convulsions dus à de légers troubles gastro-intestinaux qui ne causent aucun trouble nerveux chez des enfants issus de parents sains.

Le pronostic de ces albuminuries doit être réservé. Car si l'enfant guérit, le rein reste un *locus minoris resistentiæ* et outre les convulsions auxquelles ces enfants sont prédisposés, ils sont plus sujets que d'autres à faire de la néphrite au cours des maladies infectieuses qu'ils peuvent avoir plus tard.

Mais si on rencontre rarement de l'albumine chez des enfants issus de parents sains, il n'en est plus ainsi chez des enfants issus de mère albuminurique, éclamptique.

Nous avons déjà signalé le rapport du Dr Arnozan et Audebert. Le Dr Perret dans sa thèse inspirée par M. Arnozan, donne quatorze observations de femmes albuminuriques mettant au monde des enfants dont l'urine présentait de l'albumine. Par contre chez vingt-quatre enfants issus de mère saine, il n'avait pas trouvé trace d'albumine.

Au point de vue anatomo-pathologique les travaux de Moussous, de Cassaet, et Chambrelent viennent prouver par des autopsies ces conclusions cliniques.

Et au Congrès de Nancy en 1896 M. le Dr Arnozan dans son important mémoire sur le « pronostic des albuminuries » termine par ces conclusions : « L'albu-

minurie de la mère peut se transmettre à son enfant ; cette transmission semble d'autant plus facile quand la mère a eu des crises d'éclampsie : l'albumine de l'enfant peut se prolonger au-delà des premiers jours de la vie ; elle prépare pour plus tard le terrain à des néphrites infectieuses graves, quand l'enfant sera atteint de maladies infectieuses auxquelles peu de personnes peuvent échapper (scarlatine, oreillons etc...) »

Et l'année suivante M. Renaut étudiant l'albuminurie chez l'enfant, discutant également l'existence de l'albuminurie physiologique, reconnaissait lui aussi la fréquence de l'albuminurie héréditaire. « Cette dénomination, dit-il, consacre un fait bien connu... l'enfant d'une mère éclamptique peut naître albuminurique mourir dans les convulsions, et à son autopsie on trouve des lésions rénales. »

Outre ces faits d'albuminurie mortelle, il en est d'autres, où on trouverait de l'albumine chez des nourrissons paraissant en bonne santé, si on examinait systématiquement les urines de tous les enfants nés de mère éclamptique. Il n'est pas en effet inadmissible de supposer que le sang toxique de la mère albuminurique, éclamptique ou non, puisse déterminer chez les fœtus une néphrite toxique trop légère pour se manifester cliniquement après la naissance, mais qui se révélera un jour par une attaque d'éclampsie mortelle. L'éclampsie enfantile perd de jour en jour du terrain comme éclampsie morbide, et les cas d'éclampsie urémique se multiplieraient sans doute si on examinait plus sou-

vent l'urine des nourrissons atteints de troubles digestifs ou nerveux et inexpliquables.

§ 2. — Albuminurie des enfants.

Il est une autre variété d'albuminurie héréditaire dont l'existence est bien démontrée, c'est celle qui débute dans la deuxième enfance, et dans la puberté. Chez ces enfants, sans qu'on sache pourquoi, ou à l'occasion de la plus petite infection, on trouve de l'albuminurie dans leurs urines. Leur état général est bon. Puis cette albuminurie disparaît.

Quelque temps après on constate de nouveau de l'albumine. Et si éveillé par cette notion, on examine systématiquement pendant de longues années l'urine de ces enfants, on voit qu'à diverses reprises ils présentent des crises d'albuminurie. Tantôt rien ne les explique, ou du moins pas d'infection qui puisse faire songer à une néphrite. Mais en revanche on trouve des tares héréditaires et familiales.

L'influence de l'hérédité sur l'albuminurie et la coexistence de plusieurs cas d'albuminurie dans la même famille sont des faits connus depuis longtemps et étudiés par divers auteurs.

Lecorché et Talamon, Dickinson, Arnozan, Teissier, Furbringer, Eichorst, Kidd-Wagner, ont insisté en particulier sur ce caractère familial et héréditaire que présente dans certains cas l'albuminurie.

C'est ainsi que Talamon décrit l'albuminurie minima *héréditaire* et *familiale*.

J. Teissier de Lyon étudie l'albuminurie intermittente cyclique que l'on rencontre chez les jeunes gens et qu'il appelle *maladie de Pavy*, du nom de l'auteur qui le premier l'a étudiée.

Si on citait toutes les observations publiées et étudiées dans la littérature médicale d'albuminurie constatées chez plusieurs membres d'une même famille, en un mot d'albuminurie familiale, il faudrait tout un gros volume ; ces faits à l'heure actuelle sont bien connus. Mais c'est surtout dans ces dernières années qu'on s'est occupé d'étudier et qu'on a insisté sur le caractère essentiellement héréditaire de certains cas d'albuminurie chez l'enfant.

L'une des observations les plus typiques et les plus remarquables de ces albuminuries héréditaires et familiales, c'est celle publiée par Dickinson en 1889 à la Société pathologique de Londres. La transmission héréditaire de l'albuminurie porte en effet sur quatre générations. La première est représentée par un frère et quatre sœurs : le frère meurt à trente quatre ans à la suite d'une longue maladie des reins ; deux des sœurs succombent à l'âge de quarante-huit ans et quarante-neuf ans après avoir été albuminuriques pendant plusieurs années. La seconde génération est constituée par six enfants nés du frère, soit deux garçons et quatre filles, et, sur ce nombre, quatre devinrent albuminuriques : un des garçons, qui mourut à vingt-six ans, présentait de l'albumine dans ses urines depuis l'âge de douze ans ; l'aînée des filles meurt à trente-neuf ans ayant été albuminurique dès l'âge de seize ans ; une

seconde fille meurt d'albuminurie compliquée de glycosurie ; une troisième vit encore, albuminurique. La transmission de l'albuminurie à la troisième génération se fait par les enfants de deux des filles. Sur cinq enfants de l'une, un est albuminurique ; sur les six enfants de l'autre, un seul a échappé à la maladie familiale. Enfin, dans la quatrième génération, on trouve un enfant de l'aîné des six sujets précédents, lequel est albuminurique depuis sa naissance.

Telle est l'observation la plus typique d'albuminurie familiale, car elle porte sur une famille suivie médicalement pendant de longues années.

Et depuis, nombre d'observations identiques d'albuminurie héréditaire et familiale ont été publiées.

Ces observations seraient encore bien plus nombreuses, si ces cas d'albuminurie héréditaire et familiale se traduisaient toujours par un ensemble clinique caractéristique, toujours le même. Mais en étudiant les auteurs on voit qu'aucun d'eux n'a su dégager un ensemble symptomatique caractéristique et indiquant l'existence de cette albuminurie ou du moins rien de caractéristique, de pathognomonique. C'est par hasard en général que l'on découvre que ces enfants sont atteints d'albuminurie intermittente.

L'albuminurie apparaît insidieusement dans les urines du malade. Point d'infection à l'origine, dans le passé du malade, car alors il s'agirait d'un simple mal de Bright, d'une néphrite infectieuse, d'une néphrite chronique.

Tout au contraire le passé de ces enfants est vierge

de toute infection, de toute intoxication. C'est par hasard que l'on découvre cette albuminurie. Tous les auteurs insistent sur ce point.

Loin de constater la présence d'albumine dans les urines à l'occasion d'une infection quelconque, il semble au contraire que les infections graves, telle que la scarlatine, fassent disparaître cette albuminurie, sinon pour toujours, du moins temporairement (Paul Londe).

Aussi l'attention n'est-elle pas du tout attirée du côté des reins. A un moment donné, le médecin est consulté pour des troubles légers que ressent l'enfant. L'idée lui vient d'examiner les urines, soit qu'il le fasse systématiquement pour tous ses malades, soit qu'instruit son attention ait été éveillée et attirée du côté des urines par quelques symptômes vagues et indécis.

Et on est tout étonné de trouver de l'albumine chez ces enfants.

Aussi est-il difficile de fixer exactement la date d'apparition de l'albumine dans les urines qui dans certains cas peut remonter assez loin.

Et en effet il arrive fréquemment, si on interroge les parents de l'enfant, de recueillir des renseignements utiles.

On apprend par exemple que cet enfant a présenté de l'albuminurie à plusieurs reprises ; que cette albumine a coïncidé avec des troubles très légers de l'économie, avec une très légère infection qui n'a pas même nécessité le séjour au lit du malade : avec une légère intoxication alimentaire, avec un excès de fatigue de marche.

Et si l'on pousse l'interrogatoire plus loin, on apprend: ou bien que la mère a eu de l'albuminurie dans ses urines pendant sa grossesse comme nous l'avons vu précédemment, qu'elle a eu de l'éclampsie au moment de ses couches ; ou bien que le père est mort d'albuminurie; et on retrouve chez les ascendants divers, des cas d'albuminurie, de mal de Bright.

Tels sont les faits sur lesquels les auteurs ont insisté dans ces dernières années.

Et si l'on parcourt la littérature médicale on voit combien grande est par contre la divergence des auteurs quand il s'agit d'interpréter tous ces faits d'albuminurie familiale et héréditaire.

Les noms les plus divers ont été donnés à ces faits d'albuminurie familiale et héréditaire suivant l'idée que se faisait l'auteur de la pathologie de cette affection.

Ce terme d'albuminurie familiale s'applique à des faits différents :

Les uns ont désigné ces faits sous le nom *d'albuminurie transitoire chez les gens bien portants* (thèse de Bertrand) ; les autres sous le nom *d'albuminurie fonctionnelle* ; les autres sous les noms *de maladie de Pavy d'albuminurie intermittente cyclique* (Tessier) *d'albuminurie orthostatique... de posture de Stirling... d'albuminurie prégoutteuse des enfants... d'albuminurie digestive,* (Alb. Robin) *d'albuminurie de croissance* (Moxon) *de chloro-brightisme* (Dieulafoy).

Mais quel que soit le nom donné par les auteurs à ces faits d'albuminurie chez les enfants, ceux-ci sont toujours caractérisés par trois faits principaux :

1° *L'intermittence de l'albuminurie,* ce qui rejette l'idée d'une lésion rénale chronique, d'une néphrite interstitielle, qui devrait produire de l'albumine à jet continu, étant elle-même continue et non transitoire. (Car si ce caractère transitoire et intermittent existe au début de la néphrite chronique il ne tarde pas à disparaître, et l'albuminurie devient continue) ;

2° *Un état général satisfaisant* de l'enfant, ou du moins exempt de ces symptômes dénommés : signes de brightisme ;

3° Enfin le *caractère familial de cette albuminurie.*

Ce sont tous ces faits que nous groupons sous le nom général d'*albuminurie intermittente héréditaire* de l'enfance.

Nous allons en étudier l'étiologie et les formes cliniques. Dans les chapitres ultérieurs nous verrons comment toutes ces modalités cliniques relèvent de l'hérédité rénale.

a). — Étiologie.

Il est fréquent de constater de l'albuminurie chez les enfants.

Tantôt et ceci ne nous intéresse pas : c'est à la suite d'une maladie infectieuse qu'on voit survenir cette albuminurie chez les enfants. En général elle est d'abord permanente puis elle devient par la suite intermittente.

Mais ce qui nous intéresse ce sont les albuminuries qu'on ne peut rapporter à une maladie infectieuse anté-

rieure : les albuminuries intermittentes dites fonctionnelles de certains auteurs.

1°) *Fréquence :* L'albuminurie intermittente des enfants est loin d'être rare. Si on consulte toutes les thèses, tous les articles publiés dans les revues médicales sur ce sujet, on voit que le nombre des observations est très important ; et il est cependant permis de croire qu'il y en a un bien plus grand nombre encore, qui sont ou bien méconnues ou qui ne sont pas publiées, parce qu'elles ne présentent aucune particularité, ou parce qu'on ne se donne pas la peine de les publier.

Et si on étudie tout ce qui a été écrit sur ce sujet, on s'aperçoit bien vite, combien sont grandes les divergences des auteurs pour expliquer tous ces cas d'albuminurie intermittente. C'est pour ainsi dire: le chaos.

Les uns avec Pavy rangent presque tous les cas d'albuminurie intermittente sous le nom de maladie cyclique de Pavy ; les autres avec Teissier sous le nom d'albuminurie prétuberculeuse.

Et on voit d'autres auteurs au contraire douter de l'existence de ces deux albuminuries ; et se fondant sur ce que l'albumine se montre surtout le jour, et disparaît en général la nuit, nier l'existence de ces deux entités morbides, et décrire tous les cas d'albuminurie intermittente sous le nom d'albuminurie orthostatique.

Quelques auteurs, cependant, ne vont pas si loin, et ne nient pas l'existence de la maladie de Pavy et de l'albuminurie prétuberculeuse de Teissier. Mais ils admettent que ces deux affections sont très rares par rapport au

nombre toujours croissant d'observations où l'albumine est influencée exclusivement par la station debout.

2° *Age.* — Rarement elle débute au-dessous de sept ans. On la constate surtout vers l'âge de la puberté.

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître la rareté de son apparition pendant l'âge adulte. On n'en connaît guère qu'une seule observation qui ait débuté vers l'âge de trente ans.

3° *Antécédents.* — Tous les auteurs insistent sur les antécédents de ces enfants atteints d'albuminurie intermittente.

Dans les antécédents héréditaires de ces enfants il est fréquent de trouver des stigmates d'arthritisme, de névropathie. C'est ce qui a servi à divers auteurs pour édifier leur théorie. Mais il y a bien d'autres enfants qui présentent les mêmes antécédents et qui n'ont pas d'albuminurie intermittente. Donc il faut autre chose pour expliquer cette albuminurie intermittente. En outre, dans toutes les observations, cette étiologie n'est pas constante.

Mais bien plus importants sont les *antécédents rénaux*, comme nous le verrons d'ailleurs, bien plus en détail, dans la dernière partie de notre ouvrage. Dans ces antécédents rénaux, on trouve, soit une néphrite caractérisée, soit une albuminurie intermittente, chez les ascendants ou les collatéraux.

Ce dernier cas est bien plus rare ; mais il est difficile de se rendre compte si l'albuminurie était constante ou intermittente chez tel ou tel ascendant.

Enfin nous avons vu précédemment, et nous n'y insisterons plus ici, que l'albuminurie intermittente pouvait être une affection *familiale*.

b). — Aspect clinique.

L'aspect clinique de cette albuminurie est très variable.

Nous avons déjà insisté sur sa latence. C'est en effet par hasard qu'on découvre en général cette albuminurie, comme nous l'avons vu, soit parce que le médecin fait un examen des urines à propos d'une indisposition légère, soit parce que les parents viennent consulter pour une série de symptômes vagues, ne troublant pas l'état général d'une façon grave, mais suffisante pour attirer leur attention sur la santé de leur enfant. Ce ne sont pas des malades qu'on vient présenter, ce sont des adolescents à la période de croissance pour lesquels on vient demander des fortifiants, un régime.

Et en examinant les urines, on est tout surpris d'y trouver de l'albumine.

L'attention étant dès lors attirée de ce côté voici ce que l'on constate.

Le syndrome urologique est caractérisé avant tout par l'absence d'albumine dans les urines de la nuit, et sa disparition si on fait coucher le malade.

La station debout, la fatigue l'exagèrent comme d'ailleurs toutes les albumines brightiques. C'est ce qui a fait créer le type d'albuminurie dite orthostatique.

Tous les exercices favorisent la production de cette

albumine ; la marche, la danse, la bicyclette, la fatigue cérébrale, les émotions.

Aucune de ces conditions n'est absolue puisque à la fin de la journée on voit diminuer l'albumine.

MM. Teissier et Pavy ont insisté sur l'existence d'une sorte de régularité dans les heures d'apparition de disparition, et d'intensité maximum de l'albumine.

La quantité d'albumine est en général assez faible : un léger nuage. Elle ne dépasse guère 0 gr. 50 à 1 gramme comme maximum.

C'est en général de la serine que l'on trouve ; plus rarement de la globuline.

La quantité des urines émises est variable. Très souvent il y a oligûrie, d'après M. Méry pendant le jour, et polyurie pendant la nuit. C'est le renversement du rapport normal : l'urine de la nuit l'emporte sur celle du jour.

Il y a souvent des matières colorantes en abondance, ainsi que de l'indicanurie ; mais ce n'est pas constant surtout dans les cas d'albuminurie dits orthostatiques. Donc ce ne peut être une preuve en faveur de la théorie de l'insuffisance hépatique dont elle est symptomatique (Gilbert et Weill).

L'urobiline également s'est montrée inconstante et en petite quantité.

L'urée est assez élevée chez certains sujets M. Duchesne, dans sa thèse, rapporte l'observation d'une fillette de cinq ans, du poids de 15 kilogrammes qui a présenté des chiffres de 15 gr. 67, et de 33 gr. 60 d'urée en vingt-quatre heures.

En général on ne trouve pas de cylindres épithéliaux dans les urines. Cependant quelques auteurs (Oswald) en ont trouvé par centrifugation.

Quant à la perméabilité rénale, elle est presque toujours altérée. En général il y a retard dans l'élimination du bleu de méthylène.

Les résultats fournis par la cryoscopie sont également variables. Chez les uns on trouve la cryoscopie normale : chez les autres, on trouve quelques signes d'insuffisance rénale, en général peu accentués.

On ne constate pas de symptôme de brightisme : pas d'œdème, de bruit de galop, d'hémorragie, etc...

Tel est le syndrome urologique que l'on constate chez ces enfants.

Et tantôt ces enfants paraissent jouir d'une santé générale très florissante, c'est tout à fait par hasard qu'on dépiste comme on l'a vu cette albumine, parfois à l'occasion d'une légère indigestion.

Et si on suit ces malades, on voit alors leur albumine disparaître pour reparaître à l'occasion de la moindre cause.

D'autres fois ces sujets sont plus ou moins bien portants, et on a pensé chez eux à de l'anémie, au lymphatisme, à la neurasthénie, à la dyspepsie ou bien à des troubles de croissance. Tous ces symptômes sont très vagues, tout autant que le diagnostic que l'on porte. Somme toute, rien ne cadre avec une affection quelconque des reins.

Enfin, dans un troisième groupe, on note quelques symptômes de brightisme, mais très légers. C'est parce

que l'on sait que ces sujets ont de l'albumine qu'on recherche systématiquement ces symptômes et qu'on finit par les dépister. Ils ne sont pas permanents. Ils disparaissent pour reparaître à la moindre occasion : céphalée, œdème léger, fugace, localisé aux paupières, pas d'œdème malléolaire. Jamais on ne constate, du moins au début, de bruit de galop, parfois un peu d'irrégularité cardiaque, mais souvent un pouls ralenti et une pression basse.

Donc en résumé : peu ou pas de manifestation générale, de l'albumine dans les urines, et c'est tout.

c). — Formes cliniques.

Telle est d'une façon générale la symptomatologie que présentent ces enfants atteints d'albuminurie intermittente.

Et parmi ces cas d'albuminurie intermittente les auteurs ont décrit diverses variétés suivant la pathogénie que chacun d'eux admettait pour expliquer la production de cette albumine chez ces enfants.

Ce sont ces formes cliniques que nous allons décrire, et nous discuterons en quelques mots, à propos de chacune d'elles, la pathogénie, admise jusqu'en ces derniers temps, et qui est assez connue pour que nous ne nous y étendions pas. Il suffira pour plus amples détails de se reporter aux travaux récents des auteurs et en particulier aux thèses de Guiblain et Courcoux.

1° *Albuminurie cyclique pré-goutteuse.* — Celle-ci

est admise par tous les auteurs, aussi bien par ceux qui croient qu'il n'existe pas d'albumine sans que le rein soit lésé, que par ceux qui admettent les albuminuries fonctionnelles.

Elle débute vers l'âge de quinze ans. Et si on examine ces sujets, si on les suit on voit qu'ils présentent toutes les manifestations de l'arthritisme : *dyspepsie, migraine, eczéma...* etc... et plus tard la goutte (Talamon, Maxon, Pavy).

Dans leurs urines il y a un excès de cristaux d'urates ou d'oxalates de chaux.

Aussi M. Teissier conclut-il à l'origine arthritique de ces albuminuries.

Chez ces sujets on trouve aussi des antécédents neuro-arthritiques.

Cette albuminurie représente le type de l'albuminurie cyclique.

Mais M. Teissier en concluant à l'origine arthritique de cette albuminurie ne nous explique pas pourquoi cette albumine se montre chez ces enfants, tandis qu'elle est absente dans la grande majorité des enfants issus d'arthritiques et arthritiques eux-mêmes.

2° *Albuminurie hépatogène.* — M. Teissier rapproche celle-ci de la précédente « par ce que, dit-il, au début de l'albuminurie cyclique il y a action d'une suractivité du foie. » Son aspect clinique est d'ailleurs identique.

Elle paraît fréquente si on s'en rapporte aux statistique des auteurs.

En général le rein est atteint, comme le prouve l'at-

teinte à la perméabilité rénale au bleu de méthylène.

Le professeur Hutinel rattache cette minime lésion rénale à un trouble fonctionnel du foie. Pour lui les albuminuries intermittentes de l'enfant sont dues à l'altération fonctionnelle de la cellule hépatique. On constate en effet de l'urobiline dans les urines.

Teissier défend une théorie analogue en décrivant dans son livre l'albuminurie hépatogène où on trouve ces trois causes possibles: hyperfonctionnement hépatique, insuffisance hépatique, auto-intoxication.

Mais on ne voit guère comment le trouble du fonctionnement du foie interviendrait tantôt d'une façon (hyperfonctionnement) tantôt d'une autre (hypo-insuffisance).

De plus il faudrait que le trouble fonctionnel du foie fut constant pour expliquer l'origine de ces albuminuries intermittentes. Or comme l'ont montré MM. Gilbert et Lereboullet, dans la majorité des cas, le fonctionnement de la cellule hépatique s'est montré différent dans les divers cas et le plus souvent est normal.

Faut-il donc admettre en plus le rôle de la toxi-infection comme le veut M. Gilbert, toxi-infection due à l'angiocholite ; et, est-ce à la toxi-infection qu'est due cette minime lésion rénale, cause de l'albuminurie intermittente.

Sans doute, l'infection persistante et légère des voies biliaires, peut amener une lésion persistante et minime des reins. Mais outre que le rôle de cette toxi-infection est loin d'être établi avec certitude, il manque dans la plupart des cas. Car dans tous les cas d'albuminurie

intermittente on ne constate pas d'ictère acholurique simple due à une angiocholite chronique légère.

Et M. Gilbert avoue lui-même qu'il faut faire intervenir dans la pathogénie de ces observations la prédisposition naturelle aux lésions du rein. « C'est parce que le rein est héréditairement prédisposé que certains malades font de l'ictère acholurique à forme rénale, comme d'autres ayant une hérédité dyspeptiques font de l'ictère acholurique à forme dyspeptique. »

3° *Albuminuries digestive et dypepsique.* — Le caractère essentiel de ces dernières, c'est de n'apparaître que pendant la période digestive, c'est-à-dire, deux ou trois heures après le repas.

En général l'albumine est peu abondante. La quantité des urines émises dans les vingt-quatre heures ne varie guère.

Souvent l'albumine manque le matin dans les urines de l'enfant quand il est à jeun.

Elle apparaît et augmente après les repas. Dans l'urine on trouve de l'indican, et une grande quantité de phosphates terreux, fait sur lequel ont insisté MM. Albert Robin et Tissier, d'où le nom *d'albuminurie phosphaturique* qu'ils lui ont donné.

Et en même temps que l'on constate ces symptômes du côté des urines, on note aussi la coexistence de troubles digestifs. Ce sont de la dyspepsie gastrique, de la dyspepsie intestinale, dyspepsie avec dilatation de l'estomac, et généralement hyperchlorhydrie. La dyspepsie intestinale s'accompagne d'entérite avec fermentation, augmentation de volume du foie, copros-

tase. Les malades ont parfois des vertiges, pas d'œdème.

Dans ces cas la présence de l'albumine constatée dans les urines d'un enfant, d'un adolescent dyspeptique ou même d'un adulte ne pourra encore être rattachée aux troubles digestifs, que si on ne trouve pas de signe de brightisme indiquant une néphrite due à une maladie infectieuse antérieure.

4° *Albuminurie orthostatique.* — Celle-ci pour les auteurs semble être d'origine mécanique, tandis que les trois précédentes étaient d'origine dyscrasique.

Ici la station debout semble jouer un rôle tellement prépondérant qu'on l'a surnommée : albuminurie orthostatique (Merklen, Marie, Teissier).

Mais elle est rare. Et si on élimine tous les cas douteux, elle semble surtout être pour Marie une albuminurie d'origine nerveuse, et en effet on trouve chez ces malades une hérédité nerveuse très prononcée.

L'albuminurie suit fatalement et constamment la station debout. Cependant, il faut dire, que, dans la majorité des cas, l'albumine disparaît ou diminue le soir, alors qu'elle devrait être à son maximum à ce moment, que l'enfant se repose, ou pas. C'est là une preuve que la station debout n'est pas tout dans sa production.

5 *Albuminurie prétuberculeuse.* — Enfin certains auteurs ont décrit une dernière variété : l'albuminurie prétuberculeuse.

Comme caractéristique clinique elle serait intermittente, mais à cycle irrégulier.

Le maximum d'albumine coïnciderait avec chaque poussée congestive du côté du poumon (Teissier).

Et enfin, elle disparaîtrait au début de la tuberculose.

Il faut ajouter que Lenoir a fait remarquer que l'albuminurie digestive était très fréquente au début de la tuberculose, et qu'elle pouvait être intermittente. Donc son existence clinique n'est pas bien prouvée.

Certains auteurs font remarquer que cette albuminurie s'observe surtout dans les cas de tuberculose héréditaire.

d). — Évolution et pronostic

Telles sont les variétés cliniques décrites par les auteurs. Elles représentent dans leur ensemble, quelle que soit l'étiquette qu'on leur donne, les cas d'albuminurie que l'on rencontre chez l'enfant en dehors de celles qui sont liées à une infection manifeste, à une lésion rénale, suite d'une maladie infectieuse, d'une scarlatine par exemple, et qui ne diffère en rien de celles de l'adulte.

Quant à l'évolution de ces albuminuries intermittentes fonctionnelles, Teissier et Mercklen la regarde comme assez favorable.

Pour ces auteurs, il y aurait souvent guérison.

Cependant, la guérison semble être plutôt clinique qu'effective. En effet, c'est grâce à une hygiène rigoureuse que l'on voit disparaître l'albumine de l'urine de ces enfants ; mais si on suit ces malades on voit que

plus tard l'albumine réapparaît sous l'influence de la moindre cause.

Quelques enfants deviennent des albuminuriques permanents sans troubles généraux de la santé.

D'autres enfin finissent à un moment donné par présenter tous les symptômes de la néphrite interstitielle.

Mais d'une façon générale on peut dire qu'en ce qui concerne le sort ultérieur de ces enfants, on constate en les observant pendant longtemps que peu d'entre eux restent bien portants en gardant leur albuminurie.

Presque toujours ils sont sujets aux maux de tête, migraine, n'ont pas d'appétit, sont constipés et se fatiguent vite.

Nous venons de voir les formes cliniques que revêtent les cas d'albuminurie chez les enfants en dehors de ceux ou l'albumine est symptomatique d'un mal de Bright.

Nous avons vu également toutes les théories invoquées par les auteurs pour expliquer ces faits d'albuminurie intermittente de l'enfance, et nous avons vu qu'aucune théorie ne satisfait complètement. Et cela par ce que les divers auteurs n'ont pas fait jouer un rôle à un facteur qui nous paraît cependant capital : *l'hérédité rénale.*

Mais avant de parler directement de l'hérédité rénale, il nous semble bon de rappeler en quelques lignes les caractères principaux de ces albuminuries.

1° C'est tout d'abord leur *production facile* à propos de tout et de rien chez ces enfants.

2° C'est ensuite *leur caractère héréditaire*, et c'est

ce point de vue qui nous intéresse le plus, aussi lui donnerons-nous un peu plus de développement.

Nous avons en effet déjà vu à propos de l'étiologie que tous les auteurs quelle que soit la pathogénie qu'ils invoquent, reconnaissent tous que ce qui domine l'étiologie de ces albumines fonctionnelles c'est leur caractère familial et l'influence de l'hérédité : (*Heubner, Lacour, Teissier, Londe, Lenoir, Dickinson, Talamon, Castaigne, etc...*)

Et en effet il est facile dans tous ces cas de faire des constatations analogues à celles de ces divers auteurs quand on se donne la peine de rechercher les antécédents héréditaires et l'état de santé des autres membres de la famille.

L'observation de Dickinson que nous avons déjà résumée est typique à ce sujet. Nous-même nous en rapportons plusieurs observations dues à l'obligeance de notre maître, M. le Dr Castaigne.

Mais si cette notion d'hérédité a été acceptée par tous les auteurs jusqu'ici, aucun d'eux ne l'a bien caractérisée, bien définie.

Les uns reconnaissent l'hérédité rénale directe : les parents lèguent à leurs enfants une prédisposition à faire de l'albuminurie. Le rein est chez ces enfants un *locus minoris resistentiæ*. Ceci est très commode pour expliquer un cas d'observation courante, mais ne donne pas la clef.

D'autres auteurs admettent l'hérédité rénale indirecte : soit l'hérédité goutteuse (Teissier), soit l'héré-

dité biliaire (Gelbert), soit l'hérédité nerveuse (alb. orthostatique.

Et comme le fait remarquer M. Méry, « ces notions étiologiques fort importantes permettent de préciser d'une façon nette les albuminuries fonctionnelles, et d'opposer aux albuminuries rénales, purement accidentelles comme l'infection, qui leur a donné naissance, ce groupe des albuminuries fonctionnelles, à caractère familial, diathésique où l'on retrouve à chaque pas l'influence de l'hérédité. »

Et toutes ces causes invoquées par les auteurs sont en réalité des causes *occasionnelles*, C'est à l'occasion de troubles digestifs, hépatiques, mécaniques que l'on voit apparaître de l'albumine dans les urines de ces enfants qui ont un rein qui fonctionne mal ; tandis que leurs petits camarades, dont les reins sont intègres, ne réagissent pas par de l'albumine sous l'influence de ces mêmes causes.

Mais ce que les auteurs ne se sont pas attachés à étudier c'est la *cause première*, le principe pathogénique, le *primum moyens* de tous ces faits d'albuminurie, qui se produisent, chez ces enfants en voie de croissance à propos de causes auxquelles les autres enfants sont insensibles.

En un mot, pourquoi ces faibles troubles hépatiques, digestifs, mécaniques, produisent-ils de l'albumine chez ces enfants alors que chez d'autres ils sont sans effet.

C'est ce que notre maître et ami M. le Dr Castaigne a démontré en créant son type clinique de la *débilité rénale* et ce que nous allons après lui essayer de démontrer dans les chapitres suivants.

CHAPITRE II

La débilité rénale explique tous ces faits.

I. — Étude clinique.

Nous venons de voir que tous ces faits d'albuminurie intermittente de l'enfant sont encore restés obscurs quant au mode de leur production.

C'est alors que notre maître, M. le Dr Castaigne, frappé de tous ces faits, eut l'idée de les étudier de près. Il observa plusieurs malades présentant cette affection, et constata lui aussi le caractère essentiellement familial et héréditaire de cette albuminurie.

Mais ses investigations, ses recherches cliniques ne se bornèrent pas aux enfants nouveau-nés issus de mère albuminurique, ni aux enfants âgés de douze à quinze ans et présentant de l'albuminurie intermittente, il étudia également les adultes.

Et l'ensemble de ses constatations cliniques l'amena à concevoir la *Débilité rénale héréditaire* qui permet

d'expliquer les albuminuries de l'enfance, faits cliniques sur lesquels se base la conception de la débilité rénale.

Chez l'adulte, il est très intéressant de constater, que certains sujets, qui semblent robustes et sains, présentent de l'albuminurie après certaines opérations au cours desquelles on a employé le chloroforme.

Sans doute, ces faits d'albuminurie post-chloroformique sont connus depuis longtemps, mais ce qui l'est moins c'est leur mode de production, leur mécanisme. Les auteurs ont tour à tour invoqué une néphrite ancienne, une irritation du rein due à l'élimination des produits toxiques. Mais pourquoi l'observe-t-on chez certains sujets plutôt que chez d'autres ; et cependant, comme nous allons le voir, on ne peut incriminer aucune maladie infectieuse antérieure ayant lésé le rein.

Et ici, l'albuminurie post-chloroformique fournit le champ d'étude le plus vaste, le plus intéressant et aussi le plus scientifique ; car cette intoxication chloroformique, que l'on produit chez un sujet dont on a pu étudier toutes les fonctions vitales, a la valeur d'une expérience très précise.

En effet, sur une statistique de cent malades chloroformés, rapportée par M. le Dr Castaigne, treize présentaient de l'albumine dans leurs urines à la suite de l'inhalation de chloroforme. Cette albumine était due à l'intoxication chloroformique. Pourquoi ces treize individus présentèrent-ils de l'albumine, alors que les quatre-vingt-sept autres n'en avaient pas ? De l'étude attentive de ces malades, il ressort que l'on ne peut

incriminer, ni la quantité de chloroforme ingéréc, ni le siège de la lésion ayant nécessité une intervention opératoire; et l'auteur avait éliminé tous les cas dans lesquels l'albumine pouvait être attribuée à une maladie bien classée des reins, ou à une insuffisance cardiaque ancienne ou passagère.

Donc une seule chose expliquait ces faits : *une prédisposition morbide des reins,* absolument comme dans l'albuminurie cyclique, orthostatique.

Bien plus M. le Dr Castaigne a pu donner une démonstration de ce qui n'était jusqu'alors qu'une hypothèse admise par exclusion des autres causes. Sur cinquante malades venant d'être chloroformés il lui fut possible (par la recherche des signes que nous décrirons plus loin) d'annoncer à l'avance quels seraient ceux qui présenteraient de l'albumine post-chloroformique.

Et nous mêmes, nous avons pu observer, pendant notre année chez notre maître M. le Dr Moizard à l'hôpital des Enfants-Malades, des faits d'albuminurie qui au premier abord nous ont frappé, et que nous nous expliquons très bien maintenant que nous sommes en possession de cette notion : *la prédisposition rénale.*

C'est ainsi, que certains petits malades atteints de rougeole, d'oreillons, de varicelle, qui au point de vue clinique et pronostic semblaient bénignes présentaient de l'albumine, alors que d'autres enfants, qui avaient une forme plus sérieuse, n'en présentaient aucune trace dans leurs urines. Et notre maître chaque matin, guidé par son expérience clinique, nous recommandait

avec soin d'examiner dans tous les cas l'urine de tous les enfants, nous faisant avec raison remarquer qu'il ne fallait pas se fier sur l'allure plus ou moins bénigne, plus ou moins grave de la maladie. Et il arrivait très souvent que nous ne trouvions aucune trace d'infection antérieure dans le passé de ces malades qui put être incriminé.

Et c'est par analogie que ce terme de « débilité rénale » a été proposé pour caractériser un état morbide particulier des reins, qui est essentiellement caractérisé par ce fait, que ces organes n'offrent plus une résistance suffisante aux infections et aux intoxications, et laissent filtrer de l'albumine dans les urines sous l'influence de la cause la plus légère.

On peut dire, que si, jusqu'à présent, on avait bien étudié l'aspect clinique de ces albuminuries héréditaires et familiales, on n'avait pu en donner une théorie satisfaisante. La preuve en est dans le grand nombre de théories admises par les auteurs jusqu'à ce jour pour expliquer ces faits d'albuminurie orthostatique, d'albuminurie fonctionnelle.

De même on ne s'expliquait pas bien pourquoi certains enfants faisaient si facilement de l'albumine.

Et, cependant, ces faits sont très fréquents. Car si peu que l'on ait examiné et soigné des enfants, on est vite frappé de ce fait que nombre de ces malades, de ces enfants présentent de l'albumine dans leurs urines sans que rien puisse l'expliquer, quelque soin que l'on mette à rechercher les antécédents de ces malades. Pas de maladie infectieuse ayant pu léser antérieurement

le rein, pas d'infection actuelle grave : en un mot rien n'explique cette albumine.

Jusqu'ici les auteurs qui se sont occupés de ces faits n'ont pas assez nettement dégagé le rôle de l'hérédité rénale. Certains ont bien esquissé ce sujet. C'est ainsi que Talamon et Lecorché dans leur *Traité de l'albuminurie* s'expriment à propos de l'albuminurie héréditaire : « Il est probable qu'il s'agit d'une faiblesse congénitale, d'une résistance moindre de l'épithélium rénal qui le prédispose à subir plus facilement l'action nocive des agents morbides capables de léser le rein. C'est ainsi, peut-être, que peuvent s'expliquer un certain nombre des albuminuries dites physiologiques survenant à certains moments, à certaines heures, d'une manière intermittente sans troubles de la santé générale. »

Cette opinion si juste émise il y a une vingtaine d'années aurait dû susciter et réveiller la curiosité scientifique des auteurs qui se sont occupés de cette question, et éveiller leur attention.

En réalité il n'en a rien été. Divers auteurs ont bien noté l'influence de l'hérédité, mais cette notion est restée obscure et vague. M. Inouye dans un travail récent (1) avait semblé concevoir cette notion de la débilité rénale. Il n'en était rien, ainsi que l'on peut s'en convaincre par l'étude attentive de son ouvrage. La faiblesse constitutionnelle qu'invoquait cet auteur était prise dans le sens beaucoup plus large d'infériorité des

1. Inouye, Ueber alimentare Albuminurie (*Deutsch. Arch. f. klin medic.* 1903).

divers organes (vaisseaux, reins, estomac) et d'ailleurs pour cet auteur beaucoup d'albuminuries sont indépendantes de toute lésion rénale.

Cependant beaucoup de faits rapportés par M. Inouye se rapportent à n'en pas douter à la débilité rénale, mais, ils ont été mal interprétés et ce type morbide est resté inconnu jusqu'à ce que M. le Dr Castaigne l'ait retiré du chaos de la littérature médicale.

Cependant, il est juste de faire remarquer que M. le professeur Teissier après les études sur l'albuminurie héréditaire et familiale faites par M. Lecorché et Talamon, Paul Londe, Arnozan, Dickinson etc..., a mis en relief toute une série de faits intéressants concernant l'hérédité rénale.

A plusieurs reprises M. le professeur Teissier insiste « sur une prédisposition morbide du rein » expliquant pour lui la facilité avec laquelle se produisent les albuminuries dites physiologiques. « Quand le rein, dit-il laisse filtrer l'albumine sans provocation, voilà qui me paraît constituer la vraie prédisposition morbide, surtout quand les influences héréditaires directes ou collatérales viennent s'y associer. »

Et en dehors de cette conception si précise de M. Teissier et de la phrase si juste de M. Talamon, on s'aperçoit que tous les auteurs, qui, jusqu'alors, frappés de cette notion que l'on trouvait fréquemment des antécédents rénaux chez les parents de ces malades, avaient invoqué l'hérédité rénale, on s'aperçoit, dis-je, qu'ils la concevaient d'une façon bien vague et peu nette.

Bien plus, ils la reléguaient au second plan, lui reconnaissant peu d'influence sur la production de cette albumine, alors qu'en réalité elle tient le premier rang. C'est pour cela qu'aucun d'eux n'a pu donner une explication satisfaisante de tous ces cas d'albuminurie et que chaque jour l'on se trouve en présence de malades, d'enfants, d'opérés qui présentent de l'albumine que rien ne semble expliquer : ni leurs antécédents pathologiques, ni leur état actuel.

Pour tous les auteurs il s'agissait d'une notion vague de pathologie générale, ne reposant sur aucune base clinique, et qu'ils invoquaient uniquement parce que la théorie des *locus minoris resistentiæ* est tout à fait commode quand on n'a pas d'autre explication pathogénique à fournir.

Aussi ne nous contenterons-nous pas comme tous ces auteurs d'invoquer chez tous ces enfants l'influence de l'hérédité rénale, mais nous essaierons d'en donner une définition nette et précise, de bien la décrire, d'en faire une entité morbide caractérisée par un emsemble clinique particulier et par un substratum anatomique.

Et c'est ce que nous allons essayer de faire en étudiant d'abord au point de vue clinique puis anatomique et enfin expérimental ce que notre maître M. le Dr Castaigne a défini sous le nom de « débilité rénale » et qui explique si facilement, comme nous le verrons, les albuminuries dites physiologiques, intermittentes de l'enfance, difficiles jusqu'ici à classer et que pour cette raison M. Brault réunissait naguère sous le nom « d'albuminurie dont le mécanisme est indéterminé. »

II. — Aspect clinique de la débilité rénale.

D'abord est-il possible de définir cette débilité rénale? En un mot, cette tare morbide se caractérise-t-elle par un ensemble de symptômes, toujours les mêmes, et grâce auxquelles il est possible de la dépister chez les sujets qui en sont atteints.

Définition. — C'est un état morbide particulier des reins qui est essentiellement caractérisé par ce fait que les organes n'offrant pas une résistance suffisante aux infections et intoxications, laissent passer de l'albumine dans les urines sous l'influence de la cause la plus légère.

Aspect général des sujets. — Les enfants qui en sont atteints sont en général mal développés et chétifs. Ce sont des enfants pâles, lymphatiques, chétifs, pour lesquels on voit les parents prendre les plus grandes précautions.

C'est qu'en effet ces enfants sont d'une santé très délicate. Quoique à première vue ils paraissent normaux, cependant ces enfants sont souvent malades. Il n'est pas un seul de leur appareil qui sous la moindre influence, sous le moindre écart de régime, la moindre infraction hygiénique, ne soit atteint, et selon l'expression vulgaire, les parents les tiennent dans « une boîte à coton ».

C'est qu'en effet ceux-ci avertis par le passé de ces enfants savent, que pour la moindre cause ils tombent

malades et s'alitent, alors que leurs petits camarades soumis à la même hygiène qu'eux, sont forts et robustes Et en général on blâme les parents de cet excès de soin. Mais ceux-ci avertis par l'expérience, savent qu'une indisposition, qui, chez un autre enfant, serait légère et de courte durée, se montre grave chez leurs enfants. Et si on interroge minutieusement ces parents, ils nous apprennent que leurs enfants présentent de l'albumine dans leurs urines au cours de la plus petite indisposition.

Quand on est en face de ces enfants qui présentent de l'albumine dans leurs urines à propos de tout et à propos de rien, il faut toujours songer à la *Débilité rénale* et rechercher comme nous le verrons plus tard, l'hérédité rénale dans les antécédents de ces enfants.

Mais il est des cas, des enfants qui ne présentent pas d'albumine, soit que le médecin ne l'ait pas recherchée antérieurement, soit qu'ils n'en présentent pas à l'heure actuelle.

Et cependant les parents viennent consulter, demander qu'on fortifie leurs enfants. On les examine, on ne trouve rien nulle part. Tout semble normal. Cependant l'aspect pâle et chétif de ces enfants, leur passé, tout indique un organisme débile, délicat, chez lesquels, il faut rechercher la cause. Il arrive fréquemment qu'on mette sur ces cas l'étiquette d'anémie essentielle, de chlorose ou bien d'albuminurie physiologique orthostatique, si on constate de l'albumine dans leur urine au moment de l'examen.

Mais sera-t-il possible dans tous ces cas, alors même

que les enfants ne présentent pas d'albumine dans leurs urines, et qu'on ne l'ait pas recherchée antérieurement, sera-t-il possible, dis-je, d'arriver à la notion de débilité rénale chez ces enfants en dehors de la notion de la présence d'albumine dans leurs urines.

C'est ce que nous allons nous efforcer de démontrer, en indiquant par quels procédés cliniques on pourra arriver à dépister chez eux cette tare morbide.

SYMPTOMES RÉVÉLATEURS PERMETTANT D'EN FAIRE LE DIAGNOSTIC

1° *Épreuve de la chlorurie alimentaire.*

On connaît les nombreux travaux qui ont été faits (1) à propos de l'action des solutions de chlorure de sodium sur l'organisme en général.

Ces travaux ont eu surtout pour but d'étudier la pathogénie de l'œdème brightique (Achard et Lœper, Claude et Nauté, Widal et Lemierre).

C'est à la suite de ces travaux que l'on a été conduit tout naturellement à rechercher l'action du Nacl sur les reins.

Les auteurs ont tous reconnu que le sel en excès peut exercer une action fâcheuse sur le rein.

Laissant de côté les faits d'hypochloruration qui ne nous intéressent pas ici, nous ne nous occuperons uniquement que de l'hyperchloruration.

1. Castaigne. *Semaine médicale*, 1903.

L'hyperchloruration expérimentale donne des résultats différents, suivant qu'il s'agit de reins antérieurement sains ou altérés.

Si les reins sont sains antérieurement, les quantités de Nacl qu'on administre au sujet sont incapables de faire apparaître de l'albumine dans les urines, quelle que soit la voie employée : chlorurie alimentaire ou injection de sérum physiologique. Cependant, si cette expérience est continuée trop longtemps, et à trop forte dose, on voit à la longue apparaître l'albumine.

Mais chez les animaux qui ont leurs reins antérieurement lésés : c'est typique. En effet chez eux on voit tripler leur albuminurie sous l'influence des mêmes doses journalières de Nacl (76 d. par kilog.) qui étaient incapables de provoquer de l'albuminurie chez des animaux sains.

Il faut rapprocher ces faits expérimentaux des faits cliniques constatés par M. Widal qui par la chloruration alimentaire a pu faire augmenter chez les brightiques l'albumine en même temps que l'œdème.

Enfin chez des sujets atteints de néphrite sans albumine on peut faire apparaître celle-ci au deuxième ou troisième jour par le procédé de la chloruration alimentaire, et elle persiste pendant une huitaine de jours.

Il y a donc là un procédé pour faire apparaître l'albumine chez des sujets prédisposés : ce qui permet d'apprécier la fragilité du tissu rénal.

C'est donc là un procédé intéressant pour dépister non plus la perméabilité rénale, mais l'état d'infériorité des reins, en un mot la « débilité rénale ».

Et en effet, si on pratique chez ces enfants l'épreuve de la chloruration alimentaire, on voit apparaître au bout de un ou deux jours de l'albumine dans leurs urines. Elle persiste pendant quelques jours ; et c'est là un symptôme révélateur de la débilité rénale.

Telle est la symptomatologie habituelle de la « Débilité rénale. »

2° *Épreuve de l'ovo-albumine.*

Si on fait ingérer à ces enfants au moment où ils ne présentent pas d'albumine dans leurs urines, du blanc d'œuf de l'ovo-albumine, on fait alors apparaître dans les urines de l'albumine.

Comme on le voit, même dans les cas où les symptômes généraux manquent, ou sont très vagues, il est toujours possible de la dépister en ayant recours aux divers moyens d'investigation clinique dont nous venons de parler.

Et ceci est très important, car il faut bien savoir que dans bien des cas on ne pourra que soupçonner l'existence de la débilité rénale. Il faudra la rechercher par un interrogatoire, et un examen attentif du malade et confirmer l'examen clinique par les diverses épreuves cliniques révélatrices de la Débilité rénale. »

Évolution.

L'évolution de la « débilité rénale » est très intéressante au point de vue pronostic.

Tout d'abord M. le Dr Castaigne, et ceci est très important, n'a jamais vu un sujet atteint de « débilité rénale », revenir à un état physiologique normal. Tous continuent par la suite à présenter de l'albumine sous l'influence de la moindre cause : et en tout cas on peut toujours faire réapparaître l'albumine par les moyens d'épreuve, ce qui indique que le malade est toujours porteur de sa « débilité rénale » qui reste latente, il est vrai, mais qui peut se réveiller.

Parmi ces malades, les uns restent au stade de débilité rénale pure et simple.

Les autres deviennent des albuminuriques permanents, sans qu'on puisse déceler chez eux le moindre trouble de la perméabilité rénale, ou le moindre signe de néphrite.

Certains de ces malades devenus albuminuriques permanents reviennent au stade primitif d'albuminurie intermittente sans qu'on puisse en découvrir la cause.

Enfin d'autres finissent par présenter le tableau complet de la néphrite interstitielle. Est-ce là le sort réservé à tous ces malades. Les constatations cliniques ne nous permettent pas encore de trancher la question assez nettement. Du moins il est permis d'espérer qu'avec un bon régime, une bonne hygiène et en évitant, autant que possible, les maladies infectieuses, ces sujets pourront éviter les néphrites.

Ce que nous croyons pouvoir affirmer, c'est que si ces sujets sont soumis à une intoxication (plomb, mercure) ils présentent rapidement le tableau complet de la néphrite atrophique.

De même (c'est ce qui explique pourquoi certains sujets sont atteints de néphrite interstitielle), celle-ci s'établit sans bruit insidieusement. Et dans ces cas on ne peut la rattacher à une maladie infectieuse antérieure.

Donc cette notion de « Débilité rénale », de cet état morbide héréditaire, nous paraît appelé à rendre de grands services en ce qui concerne la prophylaxie des néphrites, puisque d'une part on peut faire le diagnostic rein débile, et que, d'autre part, en prescrivant de bonne heure à ces enfants une hygiène convenable, on peut s'opposer au développement de la néphrite qui les menace.

III. — La notion de la « débilité rénale » permet d'expliquer les formes cliniques de l'albuminurie héréditaire.

Les formes cliniques et l'évolution générale de la « Débilité rénale » sont dues surtout, disons-le immédiatement, à son association avec d'autres tares morbides héréditaires (arthritisme, tuberculose, cholémie, nervosisme). Mais dans tous les cas, on pourra toujours la reconnaître grâce aux signes révélateurs, quelque bizarre et compliquée que soit son allure clinique, ce qui dépend, on le comprend, de son association avec les autres tares morbides héréditaires.

Et il nous est facile maintenant d'expliquer tous ces cas d'albuminurie que nous avons étudiés, et d'en donner une définition nette et précise.

En effet, quel que soit le mécanisme invoqué par les auteurs pour expliquer tous ces faits d'albuminurie intermittente de l'enfant, nous avons vu qu'aucun ne nous satisfait entièrement. Et d'ailleurs l'accord n'est pas encore fait entre les auteurs, et l'on discute toujours.

Or il nous semble que si on veut bien admettre l'hypothèse ou plutôt la réalité clinique de la débilité rénale (et nous prouverons dans les chapitres suivants que son existence est démontrée non seulement par la clinique, mais aussi par l'anatomie pathologique et l'expérimentation), eh bien, il nous semble, qu'il est désormais facile d'expliquer ces faits d'albuminurie intermittente que l'on observe chez les enfants.

C'est qu'en effet aux divers mécanismes invoqués par les auteurs, et même les dominant, il faut joindre la tare rénale, la « débilité rénale ». C'est cette tare rénale qui est héréditaire ; c'est elle que les ascendants lèguent à leurs enfants comme d'autres leur léguent la couleur de leurs cheveux, de leur teint, comme nous le verrons dans le prochain chapitre. Ce qui est héréditaire et familial, c'est non pas l'albuminurie, mais cette prédisposition morbide que nous avons définie cliniquement, et que nous avons appelé « débilité rénale ».

Et grâce à cette notion, à la connaissance de cette tare, il nous est facile maintenant de comprendre tous les faits d'albuminurie intermittente de l'enfant.

1° *L'albuminurie dite physiologique* de Gigon, Leube, Senator, qui a été tant discutée et que nombre d'auteurs renient, ne prête plus à discussion quand on admet cette tare rénale.

Dès lors, terminée cette longue discussion sur l'existence ou non d'une albuminurie fonctionnelle. L'albumine, quand elle existe, n'est pas toujours symptomatique d'une néphrite, mais elle est due à ce que le rein n'est pas normal, à ce qu'il est taré, et par suite sous la moindre cause celui-ci présente de l'albumine, que cette cause soit un excès de fatigue, une longue marche, une station debout trop prolongée, une légère intoxication.

2° *Les albuminuries dites digestives* s'expliquent tout aussi facilement. Tandis que chez un sujet absolument normal les écarts de régime peuvent n'avoir aucune influence sur ses reins, ou du moins aucune influence appréciable cliniquement, chez les sujets présentant cette tare morbide cette « débilité rénale », la moindre intoxication gastro-intestinale, peut, on le comprend, donner lieu à de l'albuminurie. Car chez eux ce sera toujours le rein, l'organe le plus faible, qui réagira sous l'influence de ces légères intoxications.

Quant aux autres causes invoquées par les auteurs, telles que le terrain goutteux, arthritique, nerveux, dyspeptique, hépatique, ce sont des causes secondaires qui se surajoutent à l'hérédité rénale, mais qui ne peuvent à elles seules expliquer cette production d'albuminurie chez les enfants. La vraie cause c'est la *débilité rénale*, et toutes les autres causes invoquées ne sont que des causes occasionnelles ; des causes secondaires.

CHAPITRE III

Faits cliniques et anatomo-pathologiques prouvant l'existence de l'hérédité rénale.

Comme nous venons de le voir la notion de la « débilité rénale » permet de classer des variétés d'albuminurie qui paraissaient jusqu'alors bien dissemblables. Aussi rien que pour cette raison elle mériterait de prendre place dans la pathologie rénale.

Mais ce n'est pas là la seule raison qui milite en faveur de son existence clinique.

En effet de nombreuses observations cliniques et des faits anatamo-pathologiques prouvent surabondamment la réalité clinique de l'hérédité rénale. C'est ce que nous allons nous efforcer de démontrer.

Mais auparavant on doit se demander si cette hérédité rénale est le fait de lésions congénitales.

Pour mieux comprendre la valeur des observations que nous allons rapporter il est bon que nous étudions d'abord la structure normale du rein, des tubuli contorti chez le fœtus.

I. — Le tube contourné chez le fœtus et l'embryon.

Pour cette étude il est nécessaire de se servir d'une méthode sûre ne produisant aucune altération de fixation qui puisse fausser les résultats de l'examen histologique.

Nous exposerons la méthode suivie par MM. les Drs Castaigne et Rathery, après quoi nous donnerons *in extenso* le résultat de leurs recherches histologiques tel qu'ils les ont exposées dans le *Journal de médecine expérimentale.*

Exposé de la méthode histologique. — Les lésions de l'épithélium rénal sont très difficiles à étudier. En effet cet épithélium s'altère très facilement après la mort, et du fait des manipulations qu'on lui fait subir pour l'étudier. Aussi est-il parfois difficile d'affirmer si les lésions qu'on constate sur une coupe histologique du rein existaient avant la mort ou sont dues à une mauvaise fixation.

Pour éviter ces erreurs il ne faut, tout d'abord, jamais employer dans le cours des recherches sur les animaux des substances antiseptiques ou anesthésiques capables à elles seules de produire des lésions ; et il faut chercher le moyen de prélever les reins sans produire de lésions traumatiques ou autres.

En deuxième lieu il faut employer des modes de fixation, inclusion et coloration qui n'altèrent pas l'épithélium des tubuli contorti.

La meilleure méthode de fixation, celle employée par MM. les Drs Castaigne et Rathery, c'est la méthode de Sauer qui donne toujours des résultats superposables, et qui met le mieux en relief dans leur ensemble toutes les parties constituantes de l'épithélium des tubuli contorti.

Mais il y a aussi des précautions à prendre pour le prélèvement du parenchyme rénal, car, il faut éviter les altérations cadavériques.

Les anesthésiques, on le sait, agissent tous plus ou moins sur le rein, en le lésant ; aussi faut-il s'abstenir d'endormir les animaux en expérimentation. De même il ne faut pas employer d'antiseptique qui pourrait léser le rein, mais faire uniquement de l'asepsie.

Et enfin on ne doit jamais, dans une étude expérimentale, tenir compte des lésions constatées longtemps après la mort. Les altérations cadavériques des reins des lapins et cobayes sont en effet très rapides et très marquées. En effet, si quelques minutes après la mort de l'animal, on enlève le rein, on constate qu'il présente dès la première heure des altérations cadavériques Donc il faut les enlever sur l'animal vivant et les sectionner aussitôt en petits fragments que l'on plonge dans le liquide fixateur.

C'est, en suivant cette méthode qui lui assurait toute certitude que MM. les Drs Castaigne et Rathery ont pu étudier les lésions rénales, les altérations des tubuli contorti chez les animaux, et par déduction chez le fœtus.

Résultats de l'examen histologique. — « Nous avons étudié les reins d'une dizaine d'embryons de lapins

recueillis *in utero*, alors que la mère était encore vivante. Nous nous sommes efforcés d'avoir des embryons de taille variable, par conséquent d'âge différent : les plus petits avaient 2 cm. 5 de longueur, d'autres 4 centimètres, d'autres 7, 9, 11 centimètres ; enfin nous avons sacrifié des fœtus juste au moment où la mère mettait bas.

Nous avons pu ainsi nous rendre compte que la structure du tube contourné de l'embryon et du fœtus présente quelques légères différences avec celles de l'adulte.

Dans tous les reins que nous avons examinés, quelque soit l'âge de l'embryon, *la bordure en brosse* était constante au niveau de tous les tubes contournés, fermant un revêtement continu, d'une netteté parfaite, constituée par de fins éléments distincts, mais intimement pressés, prenant d'une façon intense la couleur élective rouge de la fuchsine. On retrouve même, la ligne pointillée séparant la base de la brosse du protoplasma cellulaire ; disons cependant que nous n'avons noté cette ligne pointillée que chez les fœtus assez développés (10 à 11 centimètres).

Dans le protoplasma cellulaire, il n'existe pas de striation basale analogue à celle qu'a décrite Heidenhain dans le rein de l'adulte : toutefois le segment protoplasmique sous-nucléaire semble plus intensivement coloré. Dans son ensemble, le protoplasma présente un aspect uniformément granuleux, mais les granulations sont très fortement pressées les unes contre

les autres, de telle sorte qu'elles ne sont pas toujours très distinctes.

Chaque cellule possède un noyau qui est très volumineux et qui doit avoir une épaisseur égale à celle de la cellule elle-même, car, sur toutes les coupes, chaque élément est pourvu d'un noyau arrondi clair, dont on distingue nettement le nucléole et les grains de chromatine (on sait que chez l'adulte, sur une coupe d'un tube contourné, la moitié ou les trois quarts des cellules présentent un noyau ; il n'est pas visible dans les autres, parce que la coupe n'a pas porté à son niveau). Ces cellules ainsi formées délimitent à leur partie libre une lumière plus ou moins large selon les tubes, mais toujours libre de tout débris cellulaire.

Dans leur partie adhérente, les cellules sont très nettement délimitées comme par un ciment intercellulaire ; elles affectent ainsi chacune la forme d'un tronc de cône dont la base repose sur la membrane basale : cette délimitation cellulaire donne au tube un aspect tout différent de celui qu'on constate chez l'adulte.

Les tubes contournés sont plongés dans un *tissu conjonctif* jeune très abondant formé de mailles délicates (tissu mésenchymateux). Les autres segments du tube urinifère se différencient très nettement, ils sont formés par des cellules très hautes et très minces, sans aucune granulation, ce qui explique qu'elles ne prennent pas les colorants : elles ont ainsi, sur les coupes, un aspect transparent qui ne permet pas de les confondre avec l'épithélium des tubes contournés.

Nous avons pu examiner avec les mêmes procédés

d'étude, trois reins de fœtus ou d'embryon humain recueillis dans d'excellentes conditions de conservation.

Un de ces cas concerne une fausse couche au cours d'une fièvre typhoïde : l'embryon avait environ deux mois. Dans les deux autres cas, il s'agit d'une grossesse à terme avec mort de l'enfant survenue aussitôt après la naissance par suite de complications mécaniques.

Le rein de l'embryon humain de deux mois ressemble assez à ceux que nous venons de décrire dans la série animale ; il présente la différenciation très nette des tubes contournés et des tubes droits, ces derniers ayant un protoplasma absolument clair.

Le tube contourné est formé de cellules polyédriques plus ou moins surélevées, sombres, à protoplasma fortement granuleux et dont on distingue très nettement les limites, de telle sorte que les cellules sont séparées les unes des autres. Un gros noyau foncé, légèrement ovalaire, occupe le milieu de tous les corps cellulaires ; dans ce noyau, on distingue de petits grains de chromatine en assez grand nombre, et souvent des figures de karyokinèse.

Chaque tube est limité par une *bordure en brosse* colorée électivement en rouge par la fuchsine acide. Cette bordure se présente comme une mince bande sombre séparée du protoplasma par une ligne plus foncée. Les cils ne sont pas régulièrement implantés, mais agglomérés en une série de paquets séparés par de simples lignes fortement colorées en rouge.

Les tubes contournés ainsi constitués sont entourés

par un tissu embryonnaire abondant à mailles très lâches.

Le rein de l'enfant né à terme ressemble, comme structure, à celui de l'adulte, beaucoup plus qu'au précédent. Chacun des tubes contournés présente une lumière assez marquée ne contenant aucun débris cellulaire ; elle est limitée par une *bordure en brosse* continue et tout à fait semblable à celle de l'adulte.

Chaque cellule repose sur la *membrane basale* qui, de même que la brosse, se colore électivement par la fuchsine acide. Entre ces deux limites, s'étend le *protoplasma* qui est nettement séparé de la brosse par une ligne sombre et pointillée ; dans tout le reste de son étendue, il est uniformément granuleux et ne présente pas les stries basales de Heidenhain. Le noyau qui n'est pas visible pour chaque cellule, est arrondi, foncé, et présente un nucléole et des grains chromatiques.

Le plus souvent, il n'existe pas de séparation tranchée entre les cellules d'un même tube contourné, qui a pris ainsi l'aspect général qu'il présente chez l'adulte. Il en est de même pour les *tubes droits*, qui n'ont plus l'aspect clair signalé chez l'embryon et dans la série animale, mais qui se différencient néanmoins par la forme de leurs cellules, leur noyau beaucoup plus clair, et surtout l'absence de bordure en brosse.

Le *tissu embryonnaire conjonctif* si abondant tout à l'heure a presque disparu.

C'est cette connaissance de l'épithélium des reins normaux du fœtus et de l'embryon qui va maintenant

nous permettre d'interpréter les altérations expérimentales ou pathologiques que nous allons relater.

II. — Documents anatomiques concernant les lésions rénales héréditaires.

Nous avons déjà vu en effet que les mères atteintes de néphrite donnaient naissance à des enfants, dont les reins sont moins résistants aux infections et aux intoxications. Même dans certains cas, ces altérations rénales sont si prononcées qu'elles sont incompatibles avec l'existence et que l'enfant meurt quelques heures après sa naissance.

M. Cassaet et Chambrelant ont montré, que les altérations rénales de ces enfants morts quelques heures après leur naissance et nés de mère albuminurique sont identiques à celles que l'on observe chez ces dernières.

Nous nous faisons un devoir de rapporter ici les résultats obtenus par notre maître MM. les Drs Castaigne et Rathery, dans leurs recherches sur l'étude des lésions anatomo-pathologiques des enfants nés de mère albuminurique ou éclamptique.

Nous rapportons ici le résumé de quatre autopsies d'enfants nouveau-nés, dont les mères étaient atteintes de lésions très étendues des reins.

Ces reins ont été enlevés aussitôt après la mort, donc on ne peut incriminer les lésions cadavériques. De plus comme ces enfants ont vécu à peine quelques jours,

quelques heures, on ne peut rapporter ces lésions rénales à d'autres causes que l'albuminurie ou l'éclampsie de la mère.

Observation I. — Enfant ayant vécu deux heures. La mère avait été soignée à l'hôpital Tenon dans le service de M. Talamon pour des accidents de petite urémie. Dans son jeune âge, on lui avait enlevé chirurgicalement un rein, et les symptômes qu'elle présentait permettaient d'affirmer que son autre rein était très insuffisant. Nous pouvons d'ailleurs ajouter que cette malade mourut en proie à des crises d'urémie convulsive. L'autopsie nous montra que le rein unique qui lui restait était profondément lésé, présentant au complet les altérations du petit rein rouge contracté.

L'enfant naquit quatre mois avant la mort de sa mère, c'est-à-dire à une période où l'intoxication urémique de la malade — due à la néphrite atrophique lente — était déjà profonde. Il ne vécut que deux heures, d'ailleurs il était très malingre et ne pesait que 2 kgr. 200, quoique si on s'en rapporte aux dires de la malade et aux constatations gynécologiques, il se fut bien agi d'un accouchement à terme.

Observation II. — Elle concerne un enfant ayant vécu quelques minutes à peine. La mère, âgée de 25 ans, avait une néphrite atrophique, lente, de cause inconnue, qui fut vérifiée quelques mois après par l'autopsie.

Observation III. — Il s'agit d'un enfant ayant vécu à peine un jour et dont la mère mourut huit mois plus tard : elle était

atteinte de rétrécissement mitral et de néphrite chronique atrophique.

Observation IV. — Ce qui fait l'intérêt de cette observation, c'est que si, là encore, comme dans les cas précédents, il s'agit d'une mère atteinte de néphrite interstitielle ayant accouché d'un enfant qui mourut au bout d'un jour et dont nous avons pu examiner les reins, il s'ajoute à cette constatation anatomique un intérêt clinique particulier, à savoir que la malade avait eu les années précédentes deux enfants que nous avons pu examiner et qui présentent tous les attributs de la débilité rénale.

Si on essaye de résumer ces observations, et d'en tirer une vue d'ensemble, on voit que c'est possible grâce à la similitude des résultats obtenus dans l'examen histologique des reins de ces quatre enfants.

« Ces lésions sont analogues à celle de la néphrite interstitielle chez l'adulte. On constate, en effet une série de zones colorées au picro-carmin, et dans lesquelles, on découvre une abondante prolifération de tissu conjonctif environnant les tubes contournés, les vaisseaux et les glomérules. Dans ces zones d'ailleurs, les parois des vaisseaux sont très épaisses et les glomérules présentent tous les stades lésionnels que l'on est habitué à trouver dans les glomérulo-néphrites. » (Castaigne).

En dehors de ces zones qui sont disséminées dans toute l'étendue de ces deux reins, il existe de larges espaces où le tissu est normal sauf en ce qui concerne

les tubes contournés, car par place on trouve des épithéliums qui ont subi la dégénérescence graisseuse et d'autres qui présentent les lésions décrites sous le nom de cytolyse protoplasmique.

Telles sont les lésions constatées par le Dr Castaigne chez les fœtus issus de mère éclamptique. Et ici, vu les conditions dans lesquelles ont été faits ces examens histologiques, il est impossible de mettre en doute la réalité de la cause, c'est-à-dire l'hérédité rénale, puisque on retrouve chez le fœtus les mêmes lésions que chez la mère.

III. — Documents cliniques

Mais, si cette hérédité rénale est nettement prouvée chez le fœtus par l'existence, la constatation de ces faits anatomiques, en est-il ainsi chez l'adulte ?

Ici évidemment, on ne peut se baser uniquement sur les résultats de l'examen histologique des reins pour prouver l'existence de l'hérédité rénale, car chez l'adulte, chez l'enfant, de longues années se sont écoulées depuis la naissance et on peut toujours invoquer la possibilité d'une infection intérieure ayant lésé le rein et causé les altérations que l'on trouve.

Car dans tous les cas, les enfants issus de mère éclamptique ne meurent pas. Il en est qui vivent par ce que la lésion rénale n'est pas incompatible avec l'existence. Mais ces enfants présentent des reins moins résistants aux infections, aux intoxications, en un mot sont atteints de débilité rénale.

Mais est-il possible de prouver cliniquement que la débilité rénale soit héréditaire chez ces enfants?

A priori, on ne peut s'étonner de ce que la mère transmette à ses enfants de mauvais reins, comme elle leur transmet mauvais d'autres organes, c'est-à-dire des reins dont l'épithélium est fragile, mal défendu contre les causes morbides.

Dans ces dernières années le Dr Charrin a entrepris des recherches sur l'hérédité en général, et nous verrons, à propos de la preuve expérimentale de l'existence de la « débilité rénale », que ces lésions, que l'on constate, tant chez le fœtus que chez l'enfant grandi, sont dues à la transmission des lésions du rein de la mère, transmission qui s'effectue à l'aide de produits solubles dont nous parlerons à propos de l'expérimentation.

Quoi qu'il en soit, de nombreux faits cliniques prouvent l'existence de cette hérédité rénale.

Heubner, Lecorché, Talamon citent, nous l'avons déjà vu, à propos des albuminuries intermittentes de l'enfant, des observations prouvant l'existence d'une albuminurie familiale et héréditaire.

Il en est de même de l'intéressante observation de Dickinson que nous avons déjà relatée.

Paul Londe tout dernièrement a fait un travail intéressant sur l'albuminurie familiale et héréditaire, et apporte de nombreux exemples.

Enfin M. le Dr Castaigne nous a communiqué différents documents cliniques qui prouvent bien que l'on peut trouver chez plusieurs membres d'une même famille des faits d'albuminurie.

Documents cliniques.

Famille A.— Père vivant et bien portant, mère atteinte de coliques néphritiques au moment de sa première grossesse. Depuis lors, elle a eu des accidents liés à un rein flottant compliqué d'hydronéphrose intermittente, qui l'ont obligée à subir l'opération de la néphroraphie, après la naissance du quatrième enfant. A l'heure actuelle, elle présente tous les signes d'une néphrite interstitielle bien compensée, et constitue un exemple typique de ces formes de néphrites qui ont été décrites par le Dr Castaigne comme consécutives à l'altération mécanique d'un seul rein.

Les quatre enfants sont à l'heure actuelle âgés de douze, neuf, sept et quatre ans ; ils sont chétifs et malingres, sans présenter cependant de lésions organiques manifestes ; ils n'ont aucun signe de tuberculose, ils ne sont pas cholémiques, ils n'ont pas d'altérations cardiaques et ne paraissent pas névropathes. La seule tare constatable chez eux est une albuminurie assez spéciale. L'aînée a présenté de l'albumine dans ses urines une dizaine de fois : le moindre coryza, le plus petit excès de nourriture, toute promenade fatigante servaient de causes occasionnelles. A l'heure actuelle, d'ailleurs, on constate depuis un mois une albuminurie permanente. Les trois plus jeunes enfants viennent d'avoir leur première crise d'albuminurie constatée à l'occasion d'une rougeole bénigne qu'ils ont eue en même temps. Cette albuminurie a duré à peu près dix jours, pour chacun d'eux. Depuis lors, le dernier a eu une angine très légère ; l'albumine a reparu pendant quatre jours à cette époque.

Nous sommes persuadé que si on avait recherché l'albumine

antérieurement à l'occasion de petites angines qu'ont eue ces enfants, on en aurait trouvé. Nous devons ajouter, d'ailleurs, qu'ils passent la plus grande partie de l'année à la campagne et qu'ils ont une hygiène parfaite.

Famille B. — Le père qui était goutteux est mort de fièvre typhoïde à l'âge de soixante-quinze ans, l'année même de la naissance de son dernier enfant. La mère semble avoir eu des lésions tuberculeuses du sommet droit qui sont cicatrisées à l'heure actuelle. Elle a un rein flottant et des signes de néphrite atrophique lente. Les deux enfants sont malingres, mais ne présentent pas de signe de tuberculose, ni aucune tare organique en dehors des troubles fonctionnels de leurs reins.

L'aînée âgée de seize ans, a eu son albuminurie constatée pour la première fois à l'âge de cinq ans, à la suite d'une indigestion ; depuis lors, même constatation a été faite chaque fois qu'elle a eu la moindre indigestion ; à l'heure actuelle elle est constamment albuminurique et cela depuis trois ans, à la suite d'une grippe assez sévère. Elle n'a cependant aucun signe de néphrite confirmée et pas d'œdème, pas de troubles urinaires, en dehors de l'albuminurie, pas de signes cardio-artériels.

Le frère a réalisé il y a quelque temps le type clinique de l'albuminurie cyclique ; sous l'influence d'une petite cure à base de lait et d'eau d'Evian, l'albuminurie a disparu et à l'heure actuelle le jeune homme semble bien portant.

Famille C. — Père mort de néphrite goutteuse, mère diabétique et albuminurique. Cinq enfants d'apparence robuste.

L'aîné a trente-deux ans et présente tous les signes d'une néphrite interstitielle.

Une fille âgée de vingt-sept ans présente depuis deux ans

de l'albuminurie permanente sans qu'il s'ajoute à cet état d'autres symptômes de néphrite.

Un fils étudiant en médecine, âgé de vingt-cinq ans, a constaté de l'albumine dans ses urines à la suite de fatigues exagérées. Depuis lors il prend son observation avec grand soin et il a noté qu'en six mois il avait eu trois fois de l'albuminurie d'une façon passagère.

Nous n'avons pas eu de renseignements sur les deux autres enfants, la mère se refusant à laisser examiner leurs urines « de peur qu'on les trouve albuminuriques ».

Donc, tous ces faits cliniques prouvent bien que des parents, qui présentent des tares rénales, ont tendance à engendrer des enfants atteints d'une faiblesse congénitale des reins.

Et ces observations cadrent bien avec les lésions histologiques, que l'on a constatées chez les fœtus issus de mère éclamptique.

Chez ceux-ci les lésions étaient trop profondes pour permettre à l'enfant de vivre.

Mais, dans tous les cas, les lésions ne sont pas aussi accentuées, il y a plusieurs degrés. Et si les lésions sont minimes alors l'enfant pourra vivre, mais sera un sujet atteint de débilité rénale, susceptible de présenter de l'albumine sous la moindre cause, que ces causes soient des troubles dyspeptiques, hépatiques, nerveux ou mécaniques. Ce sont là autant de causes occasionnelles, qui font que ces reins présentent des cicatrices lésionnelles, et par suite, étant un point faible de l'économie, réagissent, subissent l'influence de toutes ces causes, et présentent de l'albuminurie.

CHAPITRE IV

Faits expérimentaux.

Après les observations cliniques, que nous avons rapportées, après les documents anatomo-pathologiques concernant des enfants morts peu d'heures après leur naissance, il est difficile de douter un seul instant de la possibilité de l'hérédité rénale. Pour le moment nous ne ferons qu'affirmer ce fait, après en avoir donné les démonstrations cliniques et anatomiques, nous réservant dans un dernier chapitre de l'expliquer. Sans doute, depuis longtemps on invoquait l'hérédité, le *locus minoris resistenciæ* dû à cette hérédité, mais nous avons tenu à en donner une notion précise et nette. C'est pour cela que nous nous appuierons encore sur l'expérimentation.

Nous avons vu d'une part les lésions que l'on pouvait constater chez les fœtus issus de mère éclamptique. Mais tous ces faits ne concernaient que des cas extrêmes, incompatibles avec la vie.

Mais, bien plus nombreux, sont les cas, où les enfants

issus de ces mères éclamptiques ou atteints de néphrite vivent. Ce sont précisément ceux-là qui présentent cette tare rénale que nous avons appelée « la débilité rénale ».

Et nous allons essayer d'en fixer le substratum anatomique.

Sans doute, nous avons rapporté des faits cliniques qui prouvent son existence ; de plus nous avons indiqué comment, on peut cliniquement dépister cette tare morbide chez les enfants qui en sont atteints.

Mais pour que son individualité clinique fût nettement prouvée et hors de doute, il faut en décrire l'anatomie pathologique, prouver son existence par des faits expérimentaux, qui permettent de produire à volonté les mêmes lésions rénales chez les animaux, et par suite d'en expliquer sa pathogénie.

C'est ce que nous allons nous efforcer de faire.

1° Rôle des substances solubles dans la transmission des tares pathologiques des ascendants.

On sait combien sont nombreuses les *substances solubles* capables de jouer un rôle dans la vie de l'individu ou dans la transmission de ses caractères.

Les unes sont *exogènes* : ce sont l'alcool, le plomb, le mercure, etc...

Les autres sont des *protéines* toxiques, sécrétées par des microbes pathogènes ou des *albumines* protectrices

exogènes, ou même endogènes sécrétées par l'économie.

Mais aucune de ces substances solubles ne peut expliquer les tares fœtaes dont nous nous occupons. Elles sont nécessairement dues à d'autres produits solubles.

Or, on sait que si on fait pénétrer dans un organisme déterminé des parcelles d'éléments anatomiques on voit se développer au sein de cet organisme une substance capable de détériorer le tissu qui a fourni ces produits. C'est ainsi que des injections répétées de cellules microbiennes, hématiques, rénales ou hépatiques font apparaître dans le sang des animaux auxquels on les a injectés des substances respectivement microbicides, hématolytiques, *néphrotoxiques*, hépatolytiques.

Si, d'autre part, on introduit chez l'animal des substances provenant d'un animal d'une autre espèce ces poisons cellulaires se forment encore plus aisément, ce sont des *hétérolysines*.

Cependant ces poisons cellulaires se développent également, mais moins si les substances injectées proviennent d'un animal de la même espèce *isolysines* ; et leur activité se maintient même quand on soumet des rejetons à l'influence des cytolysines élaborées chez leurs ascendants.

Mais si ces faits sont généralement admis, il en est d'autres par contre qui sont encore discutés, par exemple, celui-ci qui nous intéresse. On réalise sur la mère des lésions expérimentales de ses organes, le rein dans le cas actuel. S'ensuit-il une véritable *auto-injec-*

tion du parenchyme lésé, d'où formation, dans le sang de la cytolysine, qui correspond à ce parenchyme (ici le rein) et retentissement de cette auto-cytolysine sur l'organe homologue du fœtus ?

Disons immédiatement qu'on a objecté qu'on ne pouvait démontrer objectivement l'existence de ces substances, et que par suite on ne pouvait invoquer leurs effets. S'il en était ainsi on devrait aussi nier les effets des toxines tétaniques ou diphtériques et ceux des ferments solubles.

Suivant l'expression de M. Charrin : « Ces cytolysines se développent dans l'économie impressionnée par les cellules ou les sucs qu'on y injecte comme naissent au sein des tissus modifiés par les microbes ou leurs sécrétions des substances antitoxiques. »

De plus, comme certaines cytotoxines sont difficiles même impossibles parfois à obtenir, il est certains auteurs qui nient toutes les cytotoxines. « Il est, dit encore Charrin, des germes pathogènes, qui ne provoquent en aucune façon la formation de ces substances défensives vaccinantes ; cependant personne, j'imagine, ne se targue de ces faits négatifs pour nier la réalité de ces principes immunisants. »

2° Lésions rénales héréditaires obtenues expérimentalement.

C'est en s'appuyant sur ces données physiologiques que MM. les Drs Castaigne et Rathery ont pu produire

expérimentalement des lésions héréditaires rénales sur des fœtus d'animaux, et prouver ainsi expérimentalement l'existence de la « débilité rénale ».

D'une façon générale on peut diviser ces expériences en deux grands groupes: 1° celles qui sont faites sur des femelles pleines. 2° Celles qui sont faites sur des femelles en dehors de la gestation et que l'on fait couvrir ensuite. On doit dire, que ce sont celles-ci surtout qui sont intéressantes parce que ce sont elles qui se rapprochent le plus de la réalité clinique, et qui permettent de tirer le mieux les conclusions cliniques au point de vue qui nous intéresse, c'est-à-dire de prouver l'existence clinique de l'hérédité rénale.

Nous allons décrire en détail ces expériences, et les résultats qu'elles ont fournis.

1°) *Expériences faites sur des femelles pleines.*

Si l'on injecte de l'émulsion rénale ou du sérum néphrotoxique, selon la technique indiquée plus haut, à des femelles pleines, voici ce que l'on constate:

Tout d'abord ces expériences sur des femelles pleines sont très difficiles, car ces femelles supportent difficilement cette injection. En effet si on injecte de trop fortes doses on détermine un avortement à bref délai.

Sur dix femelles ainsi traitées trois ont avorté quelques jours après.

Dans les sept autres cas, les fœtus ont été expulsés

vivants. C'étaient des petits chétifs, maigres, malingres, qui se développaient mal et dont la force de résistance était minime. Aussi ne tardèrent-ils pas à mourir au bout de peu de temps, de cachexie progressive ou à la suite de convulsions.

Il nous semble utile de rapporter ici deux de ces observations dont l'une se rapporte à des injections d'émulsion rénale, l'autre à des injections de sérum néphrotoxique.

Observation I. — Lapine pleine à laquelle on pratique le 10 août 1903 une injection intra-péritonéale d'émulsion de rein, de cobaye dilué dans de l'eau distillée stérile.

Le 13 août nouvelle injection similaire.

Le 5 septembre la lapine met bas. Les quatre petits lapins sont vivants mais chétifs et se développent mal. Deux d'entre eux sont tués accidentellement le 7 octobre. Un troisième est sacrifié le 8 octobre. Le quatrième meurt spontanément quelques jours plus tard.

Macroscopiquement les reins des petits lapins ne paraissent pas lésés, pas plus d'ailleurs que les autres organes. Mais histologiquement on constate de l'endartérite, de la péri-artérite et un développement anormal, bien que léger, du tissu conjonctif en certains points. Ce qui domine ce sont les lésions épithéliales qui sont d'une netteté parfaite. On trouve disséminés sur champ du microscope, deux, trois ou quatre tubes tranchant par leur blancheur sur les tubes voisins qui sont tout à fait sains, tandis qu'il est très facile de constater à un fort grossissement, au niveau des tubes moins fortement colorés, tous les tades de la cytolyse protoplasmique.

Observation II. — Il s'agit d'une cobaye pleine à laquelle on fit une injection sous-cutanée de dix centimètres cubes de sérum néphrotoxique.

La portée comprenait trois petits cobayes qui furent sacrifiés : le premier le 13 octobre, le second le 12 novembre, le troisième mourut spontanément le 1er décembre.

Quant à la mère cobaye, elle mourut le 4 octobre à la suite de convulsions sub-intrantes : son autopsie montra qu'elle avait des lésions très accentuées des reins dues à l'injection de sérum néphrotoxique.

Quant aux petites cobayes, il fut facile de s'assurer, de leur vivant, par comparaison avec d'autres produits du même âge, que leur développement se faisait très mal.

Lorsqu'on les sacrifia, les reins ne présentaient pas de lésions macroscopiquement visibles, mais histologiquement il fut possible de s'assurer qu'il existait des lésions scléreuses très marquées, caractérisées non seulement par de l'endo ou de la périartérite, mais encore par des bandes de sclérose péri-tubulaires et péri-glomérulaires enserrant et même étouffant en certains points les glomérules.

Quant aux lésions tubulaires, on les constate surtout au milieu des îlots de sclérose, par place les tubes sont atrophiés, ratatinés sur eux-mêmes ; en d'autres points on note des zones composées d'une série de tubes au niveau desquels l'épithélium a presque totalement disparu, et n'est plus représenté que par une zone fortement colorée ; dans la lumière de ces tubes on trouve, d'ailleurs, fréquemment des cylindres granuleux.

2°) *Lésions rénales provoquées avant que les femelles soient pleines.*

Ces expériences sont bien plus intéressantes que les précédentes, car elles se rapprochent davantage des faits que l'on a coutume d'observer en clinique.

Mais, expérimentalement, elles sont encore plus difficiles à faire parce que : il faut, tout d'abord, que les substances néphrotoxiques, qu'on injecte à ces femelles soient assez puissantes pour produire des lésions rénales suffisantes, pour qu'il passe, plus tard dans la circulation fœtale, des substances néphrotoxiques, qui lèseront à leur tour l'organisme fœtal.

D'un autre côté, s'il faut que ces lésions soient suffisantes, il ne faut pas qu'elles soient trop accentuées. car alors, l'organisme maternel ne pourrait pas faire les frais d'une conception, d'une grossesse, ni surtout la mener à terme, condition indispensable pour les conclusions à tirer de ces expériences, car, il faut qu'on ait des fœtus vivants, sur lesquels on puisse plus tard étudier les lésions rénales dues à l'hérédité rénale.

Dans trois cas au moins, ce double écueil a été évité. Dans un cas on pratiqua une simple néphrectomie ; dans un second cas on fit une ligature d'une veine rénale ; enfin dans le troisième cas on produisit des lésions rénales par injection de ricine.

Et ce n'est que plusieurs mois après avoir déterminé ces lésions que l'on fit couvrir les femelles, et voici les résultats de ces expériences.

Observation I. — La lapine qui avait subi une néphrectomie simple met bas plusieurs mois après l'opération. Les produits ne présentaient aucune lésion rénale.

Cette observation se rapproche de ce fait : qu'une néphrectomie simple ne suffit pas pour déterminer des lésions de l'autre rein, comme le fait la ligature de la veine rénale, de l'uretère, etc. Cela tient à ce que la néphrectomie simple ne met pas de néphrotoxines en circulation dans l'organisme. Aussi, pas de lésions de l'autre rein et pas de lésions des reins de la femelle pleine ni des fœtus.

Observation II. — Chienne à laquelle on pratique une ligature unilatérale de la veine rénale le 19 mars 1902.

Elle met bas le 12 juillet 1903 trois petits chiens malingres et se développant mal.

L'un fut sacrifié le 22 septembre, un second mourut spontanément le 5 décembre ; le troisième est encore vivant mais il reste chétif. Les lésions rénales constatées chez ces deux petits chiens sont des lésions scléreuses bien plus avancées que dans les cas précédents : les reins se décortiquaient mal et présentaient déjà de petites granulations ; histologiquement les îlots de sclérose sont très disséminés et renferment des tubes contournés très altérés.

Observation III. — Lapine qui reçoit du 13 mars au 29 avril 1902 six injections de faible dose de ricine.

Elle met bas le 11 septembre 1903 deux petits lapins qui se développent mal et qu'on sacrifie au bout de deux ou trois mois. Déjà comme dans les cas précédents on pouvait constater des lésions de néphrite scléreuse.

Etude anatomo-pathologique d'ensemble des lésions rénales héréditaires.

De l'ensemble de ces observations expérimentales on peut tirer des conclusions basées, non seulement sur les trois expériences dont nous venons de rapporter l'observation, mais aussi sur celles qui ont donné des résultats moins nets, mais toujours en accord avec celles fournies par les trois observations précédentes.

Tout d'abord il faut faire une division : 1° D'un côté nous examinerons les résultats fournis par les reins des fœtus expulsés avant terme ou des produits morts presque aussitôt après la naissance.

2° D'un autre côté nous verrons ceux fournis par les reins des petits animaux ayant survécu malgré la mutilation subie par leur mère, et sacrifiés quelque temps après leur naissance.

A. — *Lésions des reins de fœtus.* — Dans tous les cas où cet examen a été possible, trois cas, on a toujours comparé les coupes avec des coupes de rein de fœtus normaux de la même espèce et du même âge, et cela afin de bien interpréter les résultats.

Dans deux cas on avait injecté à la mère de l'émulsion rénale d'un animal d'une espèce différente ; dans l'autre cas on avait fait une injection de néphrotoxine.

« L'examen histologique a montré, dans chacune de ces observations, que les reins des fœtus présentaient des lésions très nettes de cytolyse protoplasmique ; tan-

tôt la fonte des granulations est péri et sus-nucléaire, tantôt elle est totale, le tube tout entier ayant alors un aspect clair avec formation de pseudo-vacuoles dues à l'absence de granulations à ce niveau. La bordure en brosse subsiste intacte dans ces tubes; quelques-uns cependant sont plus altérés, les cellules sont alors complètement détruites avec disparition des brosses.

Il est facile de constater que, comme chez l'adulte, ces altérations ont une disposition insulaire, c'est-à-dire que, à côté de zones comprenant trois à quatre tubes lésés, on trouve une série de tubes tout à fait normaux (Castaigne). »

B. — *Lésions des reins d'animaux nouveau-nés.* — Chez ces femelles on avait également expérimentalement lésé les reins; mais au lieu d'interrompre leur grossesse, on avait laissé les produits venir à terme, et on les avait sacrifiés quelques semaines après leur naissance.

Et l'on peut dire, que d'une façon générale, on a constaté deux sortes de lésions : les unes caractéristiques de la cytolyse protoplasmique simple, les autres caractéristiques de la néphrite diffuse, avec tendance aux lésions chroniques.

a). — *Cas de cytolyse protoplasmique simple.* — Ces cas ressemblent à ceux qu'on observe chez l'animal adulte à qui on a injecté de l'émulsion rénale. En effet sur les coupes, ce qui frappe à première vue ce sont trois ou quatre îlots, disséminés çà et là, tranchant par leur coloration claire sur les tubes voisins normaux qui les environnent. Nous avons déjà vu quelle était la

caractéristique de ces lésions histologiques. Nous n'y insisterons pas.

b). — *Cas de néphrite diffuse à évolution chronique.* — Ceux-ci ressemblent aux faits que nous avons décrits plus haut sur les fœtus humains.

Il y a des zones très nettes de sclérose péri-glomérulaire et péri-tubulaire. C'est de la sclérose jeune; cependant les fibrilles sont assez volumineuses et se colorent fortement par le carmin, ce qui pourrait faire croire à du tissu mésenchymateux, constant comme on l'a vu dans les reins fœtaires, mais qui a disparu totalement à l'âge où on a sacrifié ces animaux.

On remarque un aspect étoilé et une atrophie des tubes contournés qui sont environnés de sclérose ; au contraire,dans d'autres points,ils s'élargissent, la brosse a disparu, le protoplasma cellulaire est représenté par une ligne très mince et l'on assiste à la formation intra-tubulaire des cylindres granuleux.

Certains glomérules encerclés par la sclérose sont devenus imperméables; et dans certains points, les artérioles présentent des lésions de péri-artérite.

La conclusion à tirer de ces faits expérimentaux nous paraît très nette. Ces lésions fœtales que l'on a observées sur ces fœtus sont dues à des lésions rénales que l'on a déterminées expérimentalement chez la mère.

Or ces lésions rénales fœtales sont tout à fait analogues à celles que l'on observe sur des nouveau-nés issus de mère présentant de la néphrite chronique.

Donc conclusion : chez ces nouveau-nés également ces lésions rénales sont dues à la néphrite de la mère,

comme d'ailleurs la clinique avait déjà permis de le supposer..

Comme on le voit ces lésions expérimentales viennent non seulement confirmer, mais compléter les notions anatomo-cliniques déjà acquises.

En effet jusqu'ici nous n'avions pu que constater que les lésions ultimes, non compatibles avec la vie de l'enfant.

Quant aux lésions rénales causées par l'hérédité et permettant à l'enfant de survivre nous n'avions pu les constater dans aucune autopsie.

Or, expérimentalement, on a pu reproduire ces lésions diffuses, montrer ainsi qu'elles sont bien dues à l'hérédité rénale ; mais, de plus on a pu établir que souvent les lésions sont peu graves, superficielles, qu'elles permettent l'existence ; ce qui nous amène à comprendre que toutes les formes anatomiques de l'hérédité rénale ne sont pas mortelles, que des enfants nés de mère atteinte de néphrite peuvent présenter des lésions superficielles, compatibles avec l'existence et caractérisant le degré moindre de l'hérédité rénale : La débilité rénale.

CHAPITRE V

Pathogénie des lésions rénales héréditaires.

L'existence de l'hérédité rénale est donc bien prouvée par les faits cliniques, anatomiques et expérimentaux que nous venons de rapporter.

Et nous venons de voir qu'il est possible, à l'aide des cyto-toxines, de produire expérimentalement chez les fœtus d'animaux les mêmes lésions rénales que l'on observe chez le fœtus humain né de mère atteinte de néphrite.

De là à concevoir la vraie nature, la vraie pathogénie de cette hérédité rénale il n'y a qu'un pas.

En effet il suffit de prouver :

1° *Que le sang de la mère atteinte de néphrite urémigène contient des néphro-toxines ;*

2° *Que ces néphro-toxines passent de la mère au fœtus,*

Pour qu'on s'explique très bien la production de cette tare morbide rénale que nous avons appelée « Débilité rénale ».

1° Technique de la méthode d'étude expérimentale.

Pour vérifier ces deux hypothèses, il faut, en engendrant des cyto-toxines chez la mère, obtenir des lésions localisées sur le rejeton, sur le viscère en rapport avec la variété de ces cyto-toxines expérimentalement formées.

Cette vérification doit être expérimentale, car il faut fournir la preuve directe, objective, et du passage transplacentaire et de la nocivité de ces substances vis-à-vis des éléments cellulaires fœtaux.

MM. les Drs Castaigne et Rathery ont entrepris toute une série d'expériences pour prouver l'existence des cyto-toxines dans le sang circulant des malades atteints de néphrite urémigène.

Pour éviter et surmonter les difficultés auxquelles se heurte l'action néphrotoxique des sérums et des différents poisons, M. Castaigne a eu l'idée d'avoir recours à l'étude des lésions rénales *in vitro*.

En effet après l'injection de substances toxiques on ne peut savoir si les lésions rénales constatées sont dues à des troubles de la circulation, ou à une action directe sur le parenchyme rénal.

Bien plus le poison peut léser le rein indirectement en lésant d'abord le foie, qui retentit ensuite sur le rein et cause les lésions qu'on y constate.

Puis enfin une autre cause d'erreur : c'est la difficulté qu'on a à éviter les altérations rénales organiques ou *post-mortem*.

C'est pour toutes ces raisons qu'il faut avoir recours à l'étude des lésions rénales *in vitro*.

Il faut employer un liquide fixateur où le rein conserve sa structure normale: c'est la solution de Nacl qui congèle à — 0°78. Celle-ci est réno-conservatrice. Une fois en possession de ce liquide il suffit d'y adjoindre des substances toxiques pour voir leur action *in vitro* sur le tissu rénal sain.

Dans les expériences actuelles, ce furent des sérums normaux et pathologiques qu'adjoignit M. le Dr Castaigne ainsi que différentes substances toxiques solubles que nous allons voir.

a) — *Recherche du liquide réno-conservateur.* — Tous les sérums congelant à un point cryoscopique voisin de — 0°,56, altèrent la structure des reins par osmo-nocivité. Donc il faut, pour faire l'étude de leur toxicité vraie, amener leur point de congélation à — 0°,78 ; ce qui est facile à faire en ajoutant quelques gouttes d'une solution saline à saturation.

b). — *Action des sérums des sujets sains.* — Ces précautions une fois prises on peut constater que les sérums normaux du lapin, cobaye, homme, n'altèrent pas *in vitro* les reins du lapin, cobaye, homme.

C'est à peine si on observe que les cellules sont plus gonflées que dans les coupes « témoins » et qu'en certains points les granulations protoplasmiques sont un peu plus clairsemées au niveau du noyau.

Mais, en réalité les cellules conservent leur forme, leur réaction histo-chimique; la bordure en brosse est intacte, le noyau est à la partie médiane, les granula-

tions sont très nettes. En un mot on peut dire que « le *sérum d'un sujet normal n'est pas toxique « in vitro » pour l'épithélium rénal.* » (Castaigne).

Et ces résultats sont d'autant plus nets, plus significatifs que nous allons voir combien les sérums pathologiques causent de lésions profondes des reins.

c). — *Action des sérums expérimentalement néphrolytiques.* — Mais si on se sert de sérums expérimentalement néphrolytiques, alors on constate des altérations manifestes sur les fragments de rein qu'on y a plongés : Preuve du pouvoir néphrolytique de ces sérums, de leur pouvoir toxique.

Et il faut faire remarquer que dans tous les cas où ces expériences ont été faites on menait parallèlement l'action du sérum normal du même animal, afin de contrôler l'action de ces sérums toxiques.

Très vite, une demi-heure à peine, les fragments de rein plongés au sein du sérum néphrolytique présentent des altérations. Ce sont des lésions disséminées par place, par îlots, séparés par des îlots sains.

Ces lésions se présentent sous divers aspects : tantôt il y a simplement diminution des granulations protoplasmiques : c'est la cytolyse protoplasmique du deuxième ou troisième degré de Castaigne ; tantôt il y a disparition complète des granulations et on ne voit plus que le noyau de la cellule et un fin réticulum à larges mailles. La bordure en brosse est brisée en divers endroits.

Enfin à la périphérie de la coupe il y a un véritable effondrement des épithéliums des tubes contournés qui

sont détruits, représentés uniquement en ce point par un magna granuleux où on voit encore des vestiges de noyau et de bordure en brosse ; mais on ne peut nettement distinguer les limites des cellules.

Au contraire, les coupes « témoins » mises dans le sérum normal d'un animal de la même espèce, pendant le même laps de temps, dans les mêmes conditions, ne présentent aucune altération.

Donc *le sérum des animaux qui ont reçu une injection de rein mérite bien le nom de sérum néphrolytique, puisqu'il détermine « in vitro » des lésions profondes sur le tissu rénal.*

c). — *Action des sérums des malades atteints de néphrite.* — Les expériences furent conduites ici identiquement que précédemment.

Et les lésions constatées furent encore plus profondes qu'avec le sérum expérimentalement néphrolytique.

Très vite les cellules rénales perdent leur aspect histologique normal. Les tubes contournés sont très altérés. Leur épithélium est clair, sans granulations, ayant à peine conservé leur noyau, leur bordure en brosse, leur réticule protoplasmique.

Si on continue l'expérience plus longtemps (1 heure), ces lésions augmentent, tandis que les fragments témoins sont à peine boursouflés.

Donc de ces expériences il ressort nettement que le *sérum des sujets atteints de néphrite contient des substances néphrolytiques, qu'il a une toxicité spéciale pour le rein*, et que cette toxicité ne peut être attribuée à d'autres facteurs qu'à lui, puisque les expériences

sont faites dans les meilleures conditions de contrôle et de sûreté possibles.

2° Le passage de ces néphrotoxines de la mère au fœtus est-il possible ?

Donc nous sommes en possession de cette notion, à savoir : que le *sang des sujets atteints de néphrite renferme des cyto-toxines capables d'altérer le rein d'un sujet sain.*

Dès lors tout naturellement cette déduction : mais ce sérum *néphrolytique de la mère brightique et enceinte ne peut-il pas, en diffusant ses produits toxiques, ses cytolises à travers le placenta, aller altérer le rein du fœtus ?*

Et l'on comprend tout à l'heure que ces fœtus naissent avec des reins altérés héréditairement, et nous avons du même coup l'explication pathogénique de l'hérédité rénale, de la « débilité rénale ».

Et en effet de nombreuses expériences prouvent que ce passage des cytolises à travers le placenta est possible.

Depuis quelques années cette question a éte étudiée de l'influence des intoxications, des tares morbides des générateurs sur les tares des rejetons. Citons les travaux de Charrin et Gley.

Ces auteurs ont bien montré, que si on soumet des générateurs mâles ou femelles à des intoxications, on peut observer chez les descendants des anomalies de différents ordres. Sans doute ce n'est pas fatal, mais

la proportion, la fréquence de ces tares est plus grande chez les rejetons issus d'ascendants influencés par des toxines que chez les animaux issus de souche normale.

De plus Charrin et Delamarre, dans un travail sur « l'hérédité cellulaire », ont montré que souvent on observe des analogies plus ou moins marquées entre l'organisme des générateurs et celui des descendants.

Ici nous ne parlons pas des tissus jouissant d'une importance physiologique secondaire, tels que les phanères (caractères extérieurs identiques entre couleur des cheveux ; reproduction de certaines anomalies : bec-de-lièvre) mais de tares organiques précises, indiscutables, portant sur des cellules hautement différenciées et remplissant un rôle important.

C'est ainsi que ces auteurs ont rapporté une observation d'une mère de cinq enfants, diabétique depuis trois ans, qui devient enceinte pour la sixième fois, et qui fait de l'éclampsie vers la fin de sa grossesse : Chez son enfant on trouva les mêmes tares hépatiques et globulaires que chez la mère.

Or comme les accidents éclamptiques étaient survenus longtemps après la fécondation, on ne peut songer à une hérédité cellulaire directe, car les granulations de l'ovule fecondé qui devaient donner naissance aux éléments de la glande biliaire, n'ont pas eu la possibilité de recevoir l'impression de ce processus, et par suite ont été incapables de transmettre cette impression modificatrice.

Ici, forcément, ce sont les poisons causes des accidents

éclamptiques qui ont franchi le placenta, et sont allés altérer chez le rejeton le foie et le sang, soumis dans ce cas aux mêmes influences toxiques que les tissus maternels.

Donc, comme le fait remarquer M. Charrin, « il s'agit bien d'une hérédité post-ovulaire s'exerçant à l'aide de principes nuisibles attribuables au diabète ; et ces principes nuisibles ont constitué pour les cellules hépatiques de l'enfant un milieu analogue à celui dans lequel baignaient chez cette mère ces mêmes cellules. Or tout le monde sait que ces éléments anatomiques subissent l'influence de ces milieux environnants. »

Donc, en résumé dans ces cas, il n'est pas nécessaire d'invoquer l'influence du processus d'hérédité directe, ovulaire, c'est-à-dire : que les éléments ovulaires, d'où doivent procéder ceux du sang fœtal, peuvent porter en eux la tare maternelle ou paternelle et la transmettre. Cependant, nous faisons remarquer que cette pathogénie peut s'appliquer à certains cas, car nous avons l'observation d'une famille, où le grand-père est mort albuminurique, deux de ses enfants également, et enfin son fils mort albuminurique a laissé un fils actuellement vivant et qui présente toute la symptomatologie de la débilité rénale. Il s'agit donc, dans cette observation, d'une double transmission héréditaire de père en fils.

Il est clair, qu'ici, l'existence simultanée des mêmes lésions hépatiques et hématiques chez la mère et l'enfant est due à ce que chez les deux les mêmes groupes cellulaires ont été soumis à l'action altérante des mêmes

produits toxiques, puisque la production de ceux-ci est postérieure à la fécondation.

Donc conséquence : *il faut que ces produits passent de la circulation maternelle dans la circulation fœtale, traversent le placenta et aillent agir directement sur les éléments cellulaires du fœtus.*

Dans cette observation que nous venons de voir, il s'agissait de toxines ayant causé l'éclampsie, qui déterminaient chez le fœtus les mêmes lésions hépatiques et hématiques que chez la mère.

Le Dr Castaigne a entrepris des expériences pour prouver que la néphrotoxine que l'on trouvait dans le sang des malades atteints de néphrite pouvaient passer de la mère au fœtus à travers le placenta et venir léser le rein du fœtus.

En effet, non seulement les observations cliniques prouvent que ces néphro-toxines passent au travers du placenta, mais également les expériences physiologiques.

Si on prend, en effet, du liquide amniotique d'une femelle pleine, mais normale, et si on fait agir ce liquide sur des fragments de rein sain, on ne constate aucune lésion *in vitro*, à condition que son point cryoscopique fût ramené à 0°,78.

Si, au contraire, on injecte à une femelle pleine de l'émulsion rénale afin de produire des cyto-toxines, et si quelques jours après on prélève du liquide amniotique, alors, on voit que les fragments de rein sain plongés dans ce liquide s'altèrent, et présentent des lésions déjà vues à propos des néphro-toxines du sérum des malades atteints de néphrite.

Donc conclusion : *Des observations cliniques et des expériences physiologiques, il ressort nettement que les femelles dont les reins sont altérés présentent un liquide amniotique dont le pouvoir néphrotoxique est considérable.*

CONCLUSIONS

En résumé tous les cas d'albuminurie intermittente de l'enfant s'expliquent facilement, si on admet la *« Débilité rénale »*.

Celle-ci nous semble prouvée tant par la clinique, que par les examens anatomo-pathologiques et l'expérimentation.

1° Il existe en pathologie humaine toute une série de faits qui permettent de se rendre compte que la néphrite de la mère se traduit cliniquement :

a) Chez le fœtus : par des accidents mortels que l'autopsie permet d'attribuer à des lésions profondes du rein, lésions incompatibles avec l'existence.

b) Chez l'enfant : par de l'albuminurie qui se produit à l'occasion des moindres poussées toxiques ou infectieuses, du moindre trouble mécanique de la circulation rénale. (Débilité rénale, albuminurie héréditaire et familiale).

2° Chez les enfants morts quelques heures après leur naissance, on trouve des lésions de néphrite diffuse très profondes.

Mais dans ces cas il ne s'agit que des cas extrêmes ; et les résultats fournis par les autopsies seules sont incapables de nous fixer sur les lésions propres et caractéristiques de ces faits cliniques beaucoup plus fréquents, qu'on observe chez les enfants à l'âge de la puberté et même chez les adultes et que nous avons décrits sous le nom de « *Débilité rénale* » ; car les lésions rénales constatées à l'autopsie pouvaient toujours être rapportées à une infection antérieure du sujet.

3° L'expérimentation permet de combler cette lacune tout en confirmant les résultats d'histologie humaine.

On peut en effet produire des accidents analogues, soit en injectant des substances néphrotoxiques à des femelles pleines, soit en faisant couvrir des femelles auxquelles on a provoqué, antérieurement, des lésions rénales.

Et l'autopsie de ces produits faite aussitôt après leur naissance ou quelque temps après permet de constater :

a) Chez les uns des lésions de néphrites diffuses tout à fait comparables à celles observées chez les fœtus issus de mère éclamptique et morts quelques heures après leur naissance ;

b) Chez les autres des lésions beaucoup plus superficielles, exclusivement épithéliales, compatibles avec la vie, déterminant de l'albuminurie.

Il y a donc tout lieu de supposer que les lésions analogues qu'on observe chez les enfants, qui présentent ces faits d'albuminurie, appelés par les divers auteurs albuminurie orthostatique, fonctionnelle, digestive, cyclique, etc... sont dues à l'hérédité rénale, à la débilité rénale telle que nous l'avons décrite.

4° Enfin l'étude du pouvoir néphrotoxique du sérum et du liquide amniotique des femelles pleines, nous permet d'expliquer la pathogénie des lésions héréditaires, puisqu'elle nous a montré que chez des femelles atteintes de néphrite :

a) Il existe des substances néphrotoxiques dans le sang maternel.

b) Et que ces substances néphrotoxiques étaient transmises abondamment de la mère au fœtus.

Dès lors on conçoit facilement que dans tous les cas où une femme atteinte de néphrite devient enceinte, le fœtus est pendant toute la durée de la gestation sous l'influence de ces substances néphrotoxiques.

Et sans doute suivant l'intensité, le degré toxique de ces substances, on observera des lésions rénales très variables en intensité :

Dont les plus graves seront caractérisées par des lésions et diffuses profondes incompatibles avec l'existence.

Et les moins graves des altérations peu marquées, superficielles mais suffisantes pour faire du rein un point faible, prêt à présenter des réactions lésionnelles

à l'occasion des moindres poussées toxiques ou infectieuses.

5° De l'ensemble de ces faits il résulte que la notion de l'hérédité rénale repose sur une triple base : clinique, anatomo-pathologique, expérimentale.

Vu : le Président de la thèse,
DEBOVE

Vu le Doyen :
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Les travaux concernant l'étude de l'albuminurie intermittente de l'enfant en général, sont tous indiqués dans les deux thèses récentes de :

Guiblain. — L'albuminurie orthostatique. (*Thèse de Paris*, 1903).

Courcoux. — Les albuminuries orthostatiques. Etude pathogénique et clinique. (*Thèse*, 1903).

Travaux sur l'hérédité rénale :

1° **Castaigne.** — La débilité rénale (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1903).

2° — *Semaine médicale*, 1903.

3° **Castaigne et Rathery.** — *Semaine médicale*, 1904. Du rôle de l'hérédité en pathologie rénale.

4° **Castaigne.** — *Archives générales de médecine*, 1905. Altérations rénales d'origine congénitale.

5° **Castaigne et Rathery.** — Action nocive exercée *in vitro*, sur l'épithélium rénal par les sérums normaux et pathologiques. (*Arch. de méd. expér.*, 1903).

6° — Lésions expérim. du rein. (*Arch. de méd. expér.*, 1902).

Charrin. — De l'hérédité cellulaire. (*Semaine médicale*, 1903).

— Communications à l'Académie des Sciences, 1900, 1901, 1902.

Delamarre. — *Thèse* sur l'hérédité cellulaire.

Teissier. — Albuminuries curables (1900).

Lecorché et Talamon. — Traité de l'albuminurie.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 7
INTRODUCTION 11

CHAPITRE I. — **Étude clinique.** 15
1) Albuminurie des nouveau-nés 15
2) Albuminurie des enfants 23
a) *Étiologie.* 28
b) *Aspect clinique* 31
c) *Formes cliniques* 34
d) *Évolution et pronostic.* 39

CHAPITRE II. — **La débilité rénale explique tous ces faits** . . 43
I. — Étude clinique. 43
II. — Aspect clinique de la débilité rénale 50
§. — *Symptômes révélateurs permettant d'en faire le diagnostic.* 52
III. — La notion de la débilité rénale permet d'expliquer les formes cliniques de l'albuminurie héréditaire . . 56

CHAPITRE III. — **Faits cliniques et anatomo-pathologiques prouvant l'existence de l'hérédité rénale** 59
1) *Le tube contourné chez le fœtus et l'embryon* . . . 60
2) *Documents anatomiques concernant les lésions rénales héréditaires.* 66
3) *Documents cliniques* 69

CHAPITRE IV. — **Faits expérimentaux.** 74
1) *Rôle des substances solubles dans la transmission des tares pathologiques des ascendants* 75
2) *Lésions rénales héréditaires obtenues expérimentalement* 77
Étude anatomo-pathologique d'ensemble des lésions rénales héréditaires 83

CHAPITRE V. — **Pathogénie des lésions rénales.** 87
1° *Technique de la méthode d'étude expérimentale* . . 88
2° *Le passage des néphrotoxines de la mère au fœtus est-il possible ?* 92

CONCLUSIONS. 97

BIBLIOGRAPHIE 101

Imprimerie des Facultés, A. MICHALON, 26, rue Monsieur-le-Prince, Paris.